從生物科技談中草藥之研發與應用
－台灣經驗－

謝明村、張永勳、謝伯舟、李威著、彭文煌
中國醫藥大學 中國藥學研究所

前言

一、中草藥的研發與應用，最早從民間藥用植物中發掘有效成分及藥理作用，始於十九世紀德國化學家 Serturner 於 1805 年，首從鴉片中分離出嗎啡，為麻醉性鎮痛劑 (Narcotics) 。

二、此後學者研究發掘了大量民間藥用植物的成分及藥理作用。沿用至今且目前化學合成藥物尚難取代者。

(1) 顛茄葉：阿托品鹼 (Atropine)

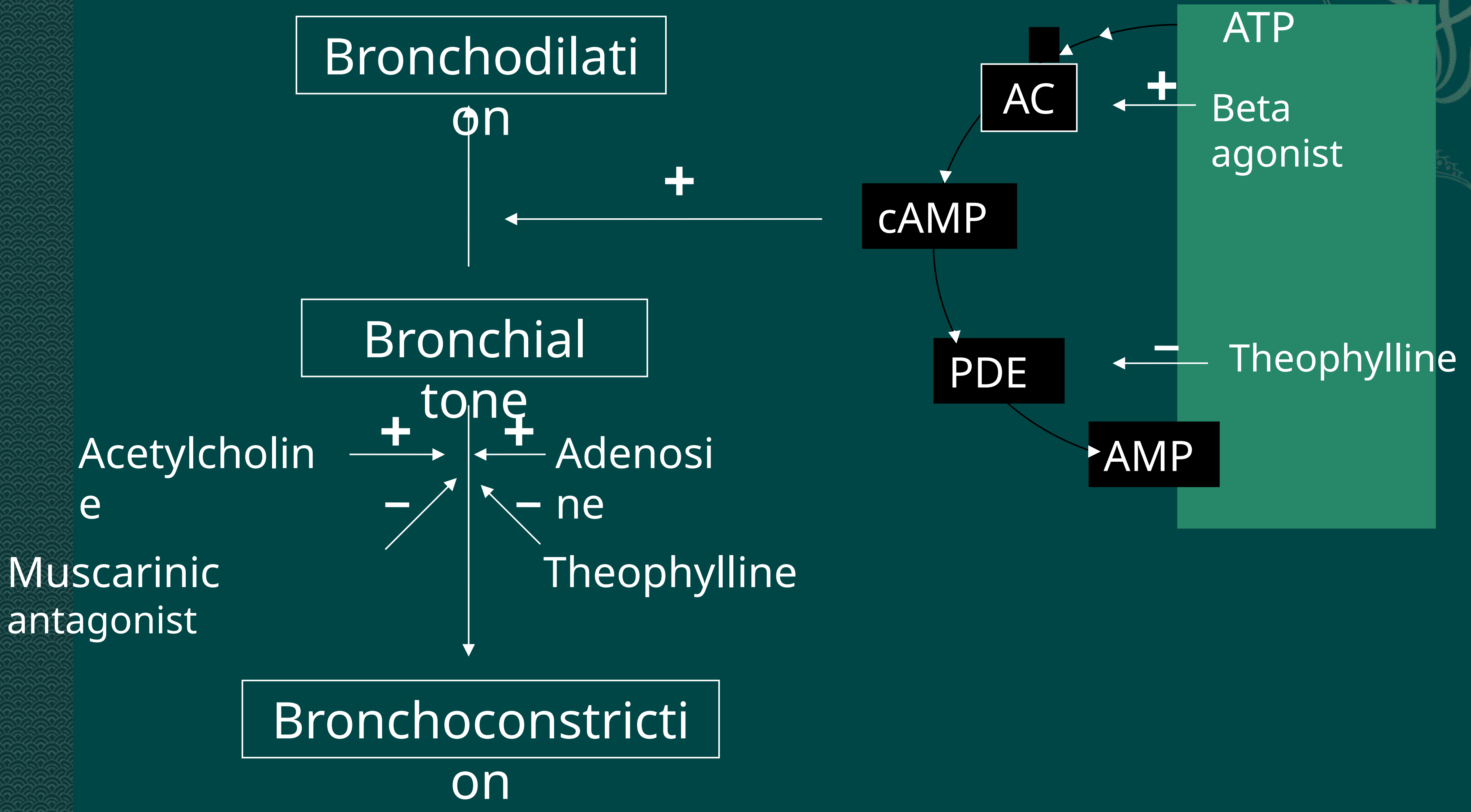
· 減少胃腸蠕動及分泌，作為抗痙攣藥 (anti-spasmodic drugs) ，用於消化性潰瘍。
· 但會使瞳孔放大，眼內壓上升，青光眼患者禁用。

(2) 咖啡：咖啡鹼 (Caffeine)

· 利尿作用
· 中樞神經興奮作用

(3) 茶：茶鹼 (Theophylline)

· 支氣管平滑肌鬆弛，但會有心悸、低血鉀



cAMP ： Cyclic adenosine 3,5-monophosphate

PDE ： phosphodiesterase

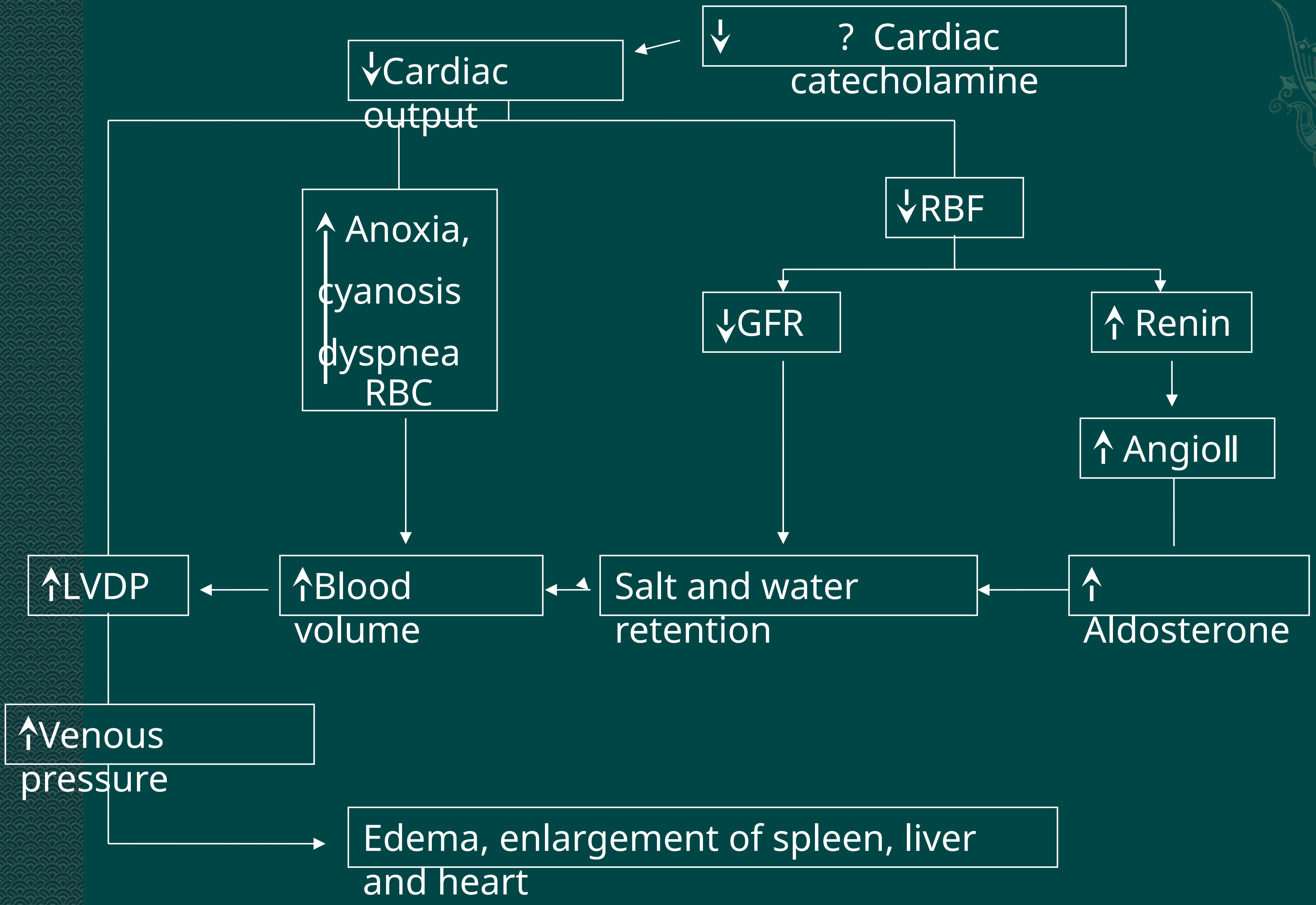
ATP ： Adenosine triphosphate

AC ： Adenylyl cyclase

(4) 毛地黃：毛地黃毒苷 (digitoxin)

長葉毛地黃苷 (digoxin)

- 強心配糖體 (cardiac glycoside)
- 治療充血性心臟衰竭 (congestive heart failure) 、心房顫動 (atrial fibrillation) 。
- 但會有低血鉀、心動徐緩、阻斷心房心室傳導。



RBF ： renal blood flow
GFR ： glomerular filtration rate
LVDP ： left ventricular diastolic pressure

四逆湯

- 組成：附子、乾薑、炙甘草
- 功效：回陽救逆
- Chen, H.C. and **Hsieh, M.T.** (1987) Hemodynamic effects of orally administered Sunitang （四逆湯） in humans. Clinical Pharmacology and Therapeutics, 41(5):496-501.
- 四逆湯可用於 heart failure 及 bradycardia

台灣中藥業發展綜觀

壹. 台灣中藥業研發策略
貳. 台灣中草藥產業現況
參. 台灣中草藥指標成分標準化
肆. 台灣中草藥應用研究
伍. 台灣中草藥未來發展趨勢
陸. 生技新藥產業發展條例

壹.台灣中藥業研發策略

- 1995 年行政院「加強生物技術產業推動方案」，將「建立台灣之完整生物技術醫藥週邊設備」定為既定措施。設置「新藥臨床試驗體系與運作機制」

→促進台灣製藥產業之研發

臨床試驗法規

- 1996 年參考國際規範公告藥品優良臨床試驗規範 (GCP) 。
- 2005 年 1 月參照國際法規協合會 (ICH) 相關規定修訂為「藥品優良臨床試驗準則 (GCP) 」。
- 2006.03.22 預告草案中藥新藥臨床試驗作業準則。

「建構中藥用藥安全環境計畫（2004~2009）」計畫簡介 (1)

- 總目標：
- 建構具全球競爭力的活力環境，在**培訓人才**、**研發創新**、**建置全球通路**及**用藥安全環境**的四項主軸下，達成促進經濟成長及產業升級、創造就業環境及提升中藥用藥安全」下，預定執行十五項子計畫。

「建構中藥用藥安全環境計畫（2004~2009）」計畫簡介 (4)

☒ 計畫整合情形

原規劃之 15 項子計畫

子計畫一：建立中藥境外認證暨境內管制中心（機制）計畫
子計畫二：建立亞太中藥標準品供應中心（機制）計畫
子計畫三：強化中醫藥法律規章適用及執行查緝宣導教育計畫
子計畫四：建立中醫藥產業科技人才培訓中心計畫
子計畫五：建立中草藥用藥安全資訊中心計畫
子計畫六：整合強化中草藥種原中心計畫
子計畫七：建立藥用菌菇藻類／種苗育成中心計畫

「建構中藥用藥安全環境計畫（2004~2009）」計畫簡介 (4)

☒ 計畫整合情形

原規劃之 15 項子計畫

子計畫八：整合強化中草藥特有／稀有種中心計畫
子計畫九：強化中藥不良反應通報中心（機制）計畫
子計畫十：建立中草藥機／儀器研發、驗證、校正基地計畫
子計畫十一：建立中草藥炮製基地計畫
子計畫十二：建立中草藥製程／製劑開發基地計畫
子計畫十三：整合強化中草藥建立藥理／毒理基地計畫
子計畫十四：建立中草藥先驅藥廠計畫
子計畫十五：建立通路中心計畫

促進中藥現代化 -- 中藥管理架構圖（2）

一、促進中藥現代化

IND

NDA

一、公布 IND 及 NDA 的審查流程及應檢附之資料。

二、推動中藥製品多樣性展示。

三、依行政程序法公告中藥(包括新藥)藥品查驗登記。

四、探討中藥新藥查驗登記。

五、研討中藥查驗登記保護措施。

台灣中藥產業現況

勝昌製藥廠股份有限公司

台灣區製藥工業同業公會

李威著

勝昌製藥研發中心

台灣中藥產業現況

中藥製劑近二年統計值

單位：新台幣佰萬元

年　別	2005	2006
中藥製劑生產值	4,806	4,553+
工廠家數（家）	137	110(113 廠)*
平均每家工廠產值	35.1	42.2*
從業員工數（人）	3046	2401*
平均每員工產值	1.58	1.90*
出口值	269	261
進口值	34	37
國內需求	4,571	4,329
內銷 / 外銷比率	94/6	94/6

* 工廠家數與從業員工數資料為依據中草藥 GMP 廠統計推估值。

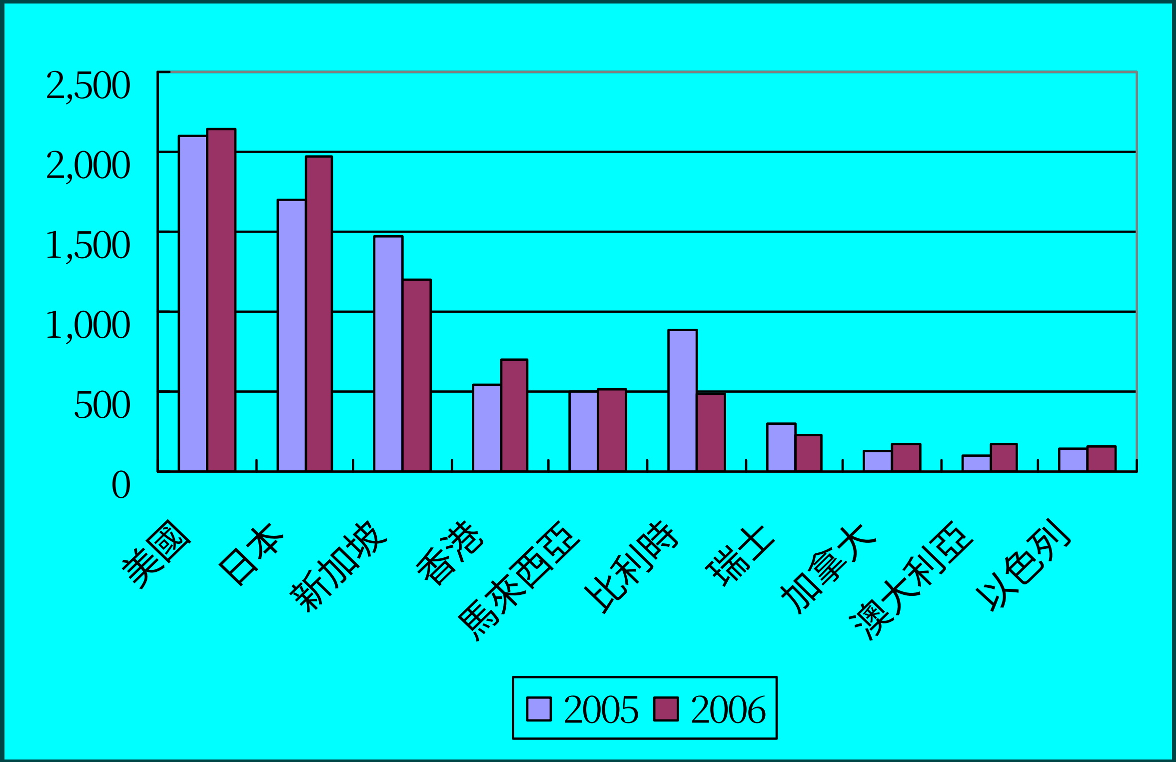
+ 因實施 GMP 及國內中藥健保藥價限制，中藥製劑產值減少。

資料來源：工業生產統計月報、海關進出口統計，財團法人醫藥工業技術發展中心整理， 2007 。

中草藥產業概況

中草藥製劑出口國別分析

單位：千美元



歐　洲：單味藥

東南亞：複方藥

美　國：單味藥；複方藥

日　本：複方藥

資料來源：海關進出口統計，財團法人醫藥工業技術發展中心整理， 2007 。

中藥產業發展現況

官方分工架構

技術處

藥材檢測技術平台
中草藥新藥技術平台
植物藥國際法規平台
中草藥新藥臨床前試驗成果
植物性新藥臨床前試驗成果

農業委員會

山藥；
金線蓮；
霍山石斛；
高氏柴胡…等

運用已開發
台灣產藥材

中醫藥委員會

管理政策
發展方向

一、中藥藥品查驗登記
二、中藥 GMP
三、中藥材炮製之輔導
四、 72 種中藥材需包裝標示
五、公告 200 種基準方
六、公告 33 種製劑進行 HPLC 定量
七、臺灣傳統藥典編修

工業局

產業輔導計畫

中藥材人才培訓
中草藥材炮製與規格技術
中草藥新藥查驗登記輔導
中藥製程分析確效技術
中草藥國際推廣

掌握全球中草藥商機，將中草藥加工朝向精緻化及高收益化轉型，促進農工合作並支援中草藥生技產品的開發，以創造中草藥結合農工科技之雙贏局面。

進口中草藥材的應用流向

中草藥材

中草藥材料總值
64 億新台幣

- 6.2% 中藥製劑 (4.0)
  - 科學中藥濃縮製劑
  - 傳統中藥製劑
- 30% 食品應用 (19.2)
  - 香料
  - 調味料
  - 保健食品原料
- 30% 其他應用 (19.2)
  - 製香業原料
  - 動物飼料添加物
  - 化妝品原料 (包括香精)
  - 環境衛生用品原料
  - 中草藥新藥原料
- 33.8% 中藥房 (21.6)
  - 中醫師方劑
  - 藥膳食補方劑
  - 民俗療法原料

資料來源：電話訪查中藥商同業公會

45 億新台幣 (中藥製劑)

635 億新台幣 (食品應用、其他應用、中藥房)

末端產品總值
680 億新台幣 *

* 資料來源：台灣中草藥管理開發暨利用模式的探討，林宜信， 2006/9/18 大葉大學

中草藥產業概況

中草藥產業面臨問題

1、生產技術與經驗有關，尚未完全發展出標準程序。

2、藥材來源仰賴進口，品質難以掌控且缺乏把關機制。

3、台灣內銷市場小且競爭劇烈，生產單位成本高不利於競爭力。

4、尚缺健保藥價訂價制度，中草藥新藥產品難以商業化。

5、中草藥可同時供作食品原料者，目前中委會已開放 203 種，但其品項多屬民眾習用食材，可發展的空間有限，對中草藥開拓機能性食品市場之限制頗大。

6、產品外銷面臨相關法規 (衛生署及國貿局等) 限制，不利爭取國際商機。

7、廠商缺乏專利策略規劃能力。

8、國際行銷經驗及能力薄弱，國際法規及智財等人才不足。

不宜作為濃縮製劑調劑之原末藥材品項

序號	藥材名稱	序號	藥材名稱	序號	藥材名稱	序號	藥材名稱
1	千金子	43	竹茹	85	栝樓仁	127	豬膽(汁)
2	大戟	44	肉蓯蓉	86	栝樓實	128	鬧陽花
3	大棗	45	艾葉	87	茯苓皮	129	橘核
4	大腹皮	46	杏仁	88	側柏葉	130	燈心草
5	山茱萸	47	皂角刺	89	細辛	131	龍眼肉
6	川烏	48	芒硝	90	通草	132	龜板
7	五靈脂	49	車前子	91	雪上一枝蒿	133	蕤仁
8	元參(玄參)	50	使君子	92	魚腥草	134	膽南星
9	天門冬	51	兒茶	93	鹿角	135	檳榔
10	巴豆	52	昆布	94	鹿角膠	136	蟾酥
11	水蛭	53	枇杷葉	95	麥芽	137	藜蘆
12	水銀	54	松節	96	麥門冬	138	蘆根
13	牛蒡子	55	炙甘草	97	麻子仁	139	蘆薈
14	冬瓜子	56	炙黃耆	98	斑蝥	140	蘇子
15	冬葵子	57	阿膠	99	棉茵陳	141	櫻皮
16	北板藍根	58	青娘蟲	100	楮實子	142	續 斷
17	玄參	59	青葙子	101	紫菀	143	鱉甲
18	玉竹	60	芫花	102	紫藤(藤瘤)		
19	玉米鬚	61	威靈仙	103	絲瓜絡		
20	生千金子	62	故紙花	104	菱角		
21	生川烏	63	枸杞	105	萊菔子		
22	生天仙子	64	柏子仁	106	菊花		
23	生天南星	65	洋金花	107	菟絲子		
24	生半夏	66	洛神花	108	訶子		
25	生甘遂	67	紅升丹	109	雄黃		
26	生白附子	68	紅娘蟲	110	黃精		
27	生地黃	69	紅粉	111	黑丑(牽牛子)		
28	生附子	70	胡桃	112	滑石		

參. 台灣中草藥指標成分標準化

『葛根湯』等 10 方濃縮製劑制訂指標成分定量法規格

附件：『葛根湯』等 10 方濃縮製劑之國產及輸入新案藥品 查驗登記及藥品許可證有效期間展延時，應依『中藥濃縮製劑制訂指標成分定量法規格注意事項』檢 附相關資料辦理。

主旨：公告自 2001 年 1 月 1 日起，申請葛根湯、小青龍湯、加味消遙散、桂枝湯、甘露飲、麻杏甘石湯、補中益氣湯、六味地黃丸、黃連解毒湯、獨活寄生湯等 10 方濃縮製劑之國產及輸入新案藥品查驗登記及藥品許可證有效期間展延時，應依附件「中藥濃縮製劑制訂指標成分定量法及規格注意事項」檢附相關資料辦理，未能檢附該項資料者，新案無法獲准查驗登記，藥品許可證有效期限不得展延。

指標成分定量規格 (2)

增列知柏地黃丸等 10 方，其品管應執行處方中不同藥材共 2 種（或以上）

指標成分之 HPLC 定量

主旨：自 2003 年 2 月 1 日起，除本署所公告「葛根湯」等 10 方濃縮製劑外，知柏地黃丸、龍膽瀉肝湯、辛夷清肺湯、血府逐瘀湯、杞菊地黃丸、消風散、清心蓮子飲、四逆散、定喘湯、柴葛解肌湯等 10 方濃縮製劑之國產與輸入藥品查驗登記新申請案及藥品許可證有效期限屆滿申請展延，應依附件「中藥濃縮製劑制定指標成分定量法及規格注意事項」之規定，檢附相關資料以憑辦理，未能檢附該項資料者，新申請案將無法獲准查驗登記、舊藥於藥品許可證有效期限期屆滿之後將不得展延。

指標成分定量規格 (3)

增列炙甘草湯等 13 方中藥濃縮製劑 (草案)

主旨：公告「增列炙甘草湯等 13 方中藥濃縮製劑，藥廠應執行處方中不同藥材共 2 種（或以上）指標成分之 HPLC 定量，並自 2007 年 1 月 1 日起實施」（草案）。

依據：行政程序法第 154 條。

公告事項：

（草案內容）為提昇中藥製劑之品質，自 2007 年 1 月 1 日起，藥廠申請「炙甘草湯、八味地黃丸、川芎茶調散、逍遙散、藿香正氣散、香砂六君子湯、荊防敗毒散、疏經活血湯、止嗽散、濟生腎氣丸、防風通聖散、二陳湯、六君子湯」等 13 方濃縮製劑之國產與輸入新查驗登記及藥品許可證展延案件，應依「中藥濃縮製劑制定指標成分定量法及規格注意事項」修訂版，檢附相關資料辦理，未能檢附該項之資料者，無法獲准新查驗登記申請及藥品許可證展延。

肆.台灣中草藥應用研究

台灣金線連之研究

吳金濱　林文川

中國醫藥大學

Anoectochilus formosanus
台灣金線連

(藥用植物學，甘偉松 : 小兒發育不良)

Fig. from ： www.vigorbt.com.tw/images/f001.jpg

「藥王」或「藥虎」

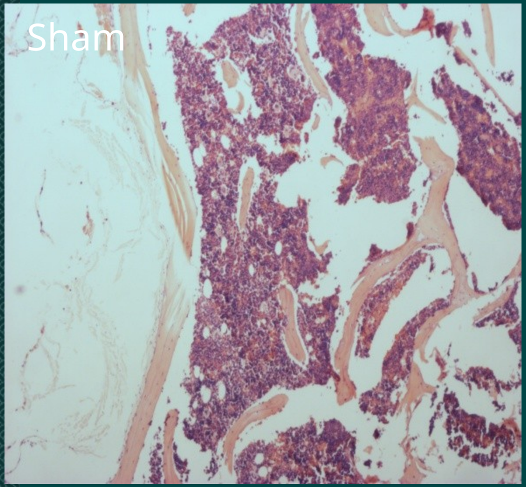
- 台灣金線連 (*Anoectochilus formosanus;* Orchidaceae) 為本省特有的高貴藥用植物，因具多種功效，在民間被認為是「藥王」或「藥虎」。由於野生的不容易大量採集，因此農民在農政單位輔導下組成立產銷班，以組織培養的方法量產台灣金線連，在市場上曾風光一陣，於 1993 至 1994 年達最高峰。當時有關台灣金線連毒性及藥理活性的資料很少，為顧及國人使用的安全，遂於 1996 年衛生署明令台灣金線連不得用於食品，重創台灣金線連產業。
- 1998 年「農業生技國家型計畫」辦公室成立後，台灣金線連被列為重點研究項目，首重安全性的研究，期能解決販賣的問題。 2003 年衛生署已將台灣金線連列為可供食用材料。期間對功效性的研究確認有保肝、降血糖，抗骨鬆，增強免疫等多方面的效果，引起業界的興趣，投入台灣金線連產學合作計畫。
- 產學合作由中國醫藥大學醫學系林文川教授負責技術轉移保護肝臟的藥理和毒理作用，藥物化學研究所吳金濱副教授負責保肝活性指標成分分離和活性原料生產之技術轉移。
- Ameliorative effects of *Anoectochilus formosanus* extract on osteopenia in ovariectomized rats. Journal of ethnopharmacology 2001 Oct;77(2-3):233-8

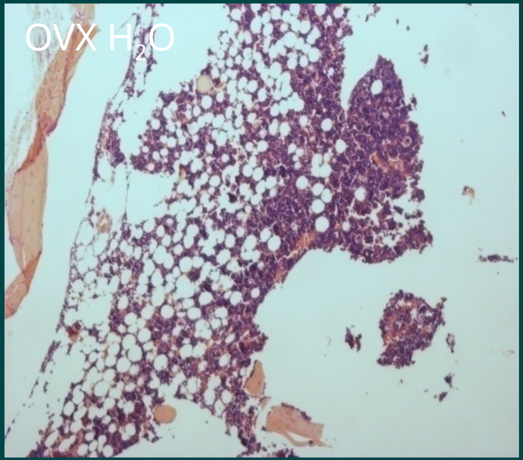
台灣金線連對大鼠骨質健康之影響

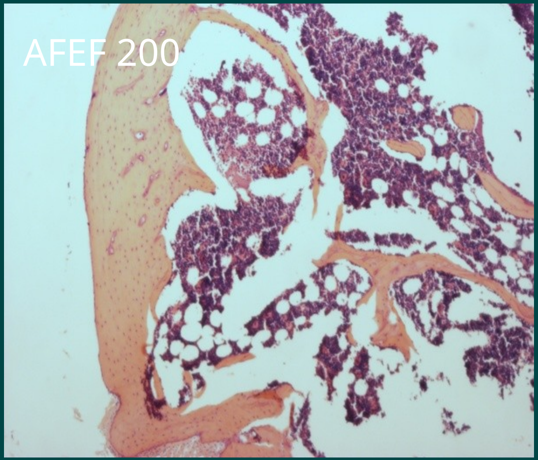
Effects of *Anoectochilus formosanus* on bone health in rats (AFEF extract)

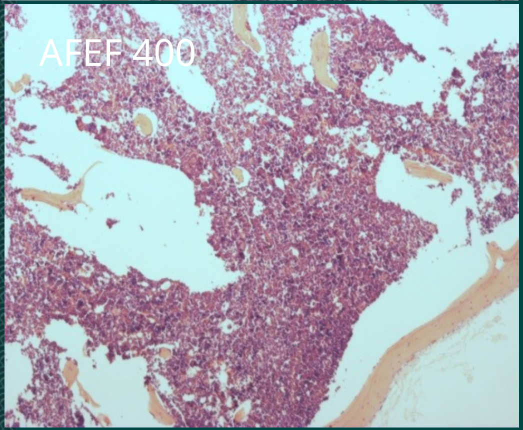
Effect of AFEF on bone health in OVX rats

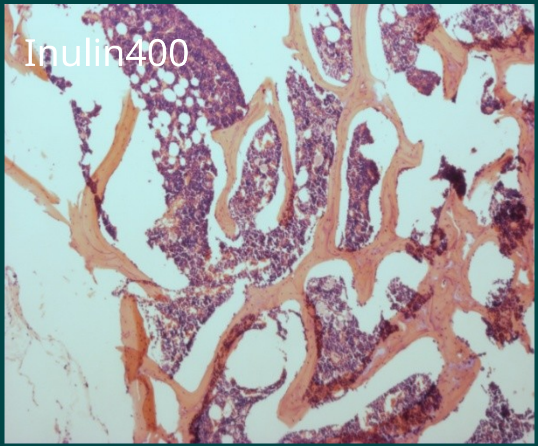
The photomicrography of 4th lumbar vertebra section taken from OVX rats







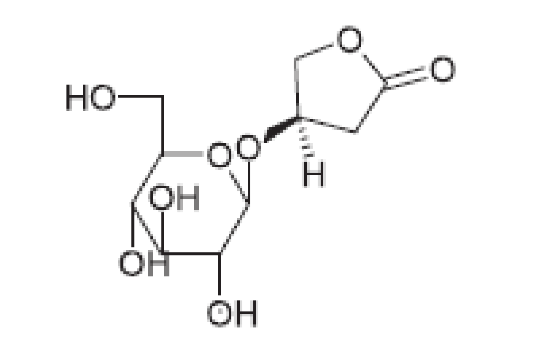




Original magnification ×40

US Patent From CMU

此技術及應用已經申請台灣及美國專利



- **AQUEOUS EXTRACTS OF ANOECTOCHILUS SPP. KINSENOSIDE – COMPRISING PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS USEFUL FOR HEPATOPROTECTION AND USES OF THE SAME**
- **FIELD OF THE INVENTION**
- The present invention relates to a pharmaceutical composition comprising kinsenoside, which is useful in hepatoprotection. This invention also relates to an aqueous extract of *Anoectochilus* spp..

Paper

- **The Hepatoprotective Activity of Kinsenoside from *Anoectochilus formosanus***
- Jin-Bin Wu, Wei-Lii Lin, Chang-Chi Hsieh, Hui-Ya Ho, Hsin-Sheng Tsay and Wen-Chuan Lin* PHYTOTHERAPY RESEARCH *Phytother. Res.* 21, 58–61 (2007)

- **Further Studies on the Hepatoprotective Effects of *Anoectochilus formosanus***
- Hsun-Lang Fang, Jin-Bin Wu, Wei-Lii Lin, Hui-Ya Ho and Wen-Chuan Lin*
- PHYTOTHERAPY RESEARCH *Phytother. Res.* 22, 291–296 (2008)

技術轉移中國醫藥大學

國科會 2006 年技術轉移個案獎勵，最高額獎勵金

1. 台灣金線連保肝原料之生產技術、品管技術、有容金線連軟膠囊安全性及功能性評估成果，林文川、吳金濱， 2006.1 ~ 2016.1 ，金線連水性萃取液、保護肝臟用之含金線連糖苷之醫藥組合物及其應用，本校 (含附醫) ，有容農業生物技術有限公司
2. 台灣金線連保肝原料之生產技術、品管技術、世華金線連硬膠囊安全性及功能性評估成果，林文川、吳金濱， 2005.12 ~ 2015.12 ，金線連水性萃取液、保護肝臟用之含金線連糖苷之醫藥組合物及其應用，本校 (含附醫) ，世華生物科技股份有限公司
3. 冬蟲夏草（北蟲草）子實體組織培養、配方調配技術，吳金濱， 2005.10 ~ 2008.10 ，本校 (含附醫) ，晶旺生物科技股份有限公司
4. 葛屬植物 Pueraria mirifica 組織培養、配方調配技術，吳金濱， 2005.10 ~ 2008.10 ，本校 (含附醫) ，晶旺生物科技股份有限公司
5. 藥用植物枇杷葉抗痘有效成分分離純化定量技術 2008.3~2013.2 濟生化學製藥廠股份有限公司吳金濱
6. 藥用植物枇杷葉抗痘有效成分量產技術 2008.3~2013.2 濟生化學製藥廠股份有限公司吳金濱

濃縮製劑的用量問題？以六味地黃丸為例

- 飲片總量 25gm
- 熟地黃　8gm
- 山茱萸　4gm
- 山藥　4gm
- 澤瀉　3gm
- 牡丹皮　3gm
- 茯苓　3gm

- 煎煮總量　25gm
- 25gm 藥材＝ 6.2gm 浸膏
- 賦型劑（ 5.8gm ）添加 5.8gm 澱粉
- 一日服用量為 12gm

- 煎煮總量　21gm
- 21gm 藥材＝ 5.2gm 浸膏
- 賦型劑（ 4.8gm ）添加 0.8gm 澱粉與 4gm 山藥粉末生藥
- 一日服用量為 10gm

新藥 / 新產品量產試製流程範例

艾威爾生活科技公司

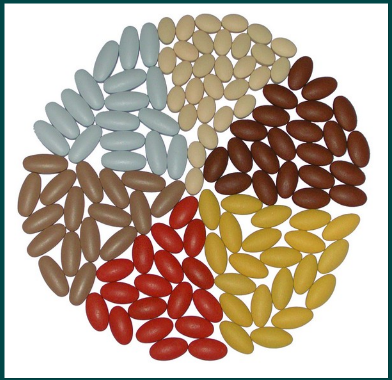
高壓低溫萃取
減壓低溫濃縮

低溫 是
品質的保障

冷凍乾燥

高速混合造粒

膜衣機



中草藥膜衣錠劑

COPYRIGHT © Dr. Yu Chin, Lin

艾威爾生活科技公司

健忘天使的希望

品名：**美亨憶** TM

主要原料：

1. 天麻、人參、膜莢黃耆：
2. 卵磷脂：

製程：低溫萃取濃縮→冷凍乾燥→造粒製錠被膜衣

品管：農藥 (一) 、防腐劑 (一)

劑型：口服膜衣錠劑

重量： 500 mg/ 粒

用法：早晚餐飯後各 2~3 錠

試驗：被動、參考、探索記憶

特點：幫助學童及老人好記

COPYRIGHT © Dr. Yu Chin, Lin

黃耆

基原：市場品有二種：

1. 膜莢黃耆：又稱北耆、白皮耆，為豆科植物蒙古黃耆（Astragalus membranaceus var. mongholicus）或膜莢黃耆（Astragalus membranaceus）的乾燥根。藥材粉性足。

功效：

1. 增強免疫功能。 2. 促進機體代謝。
3. 抗衰老。 4. 降血壓。
5. 強心利尿。 6. 保肝作用。

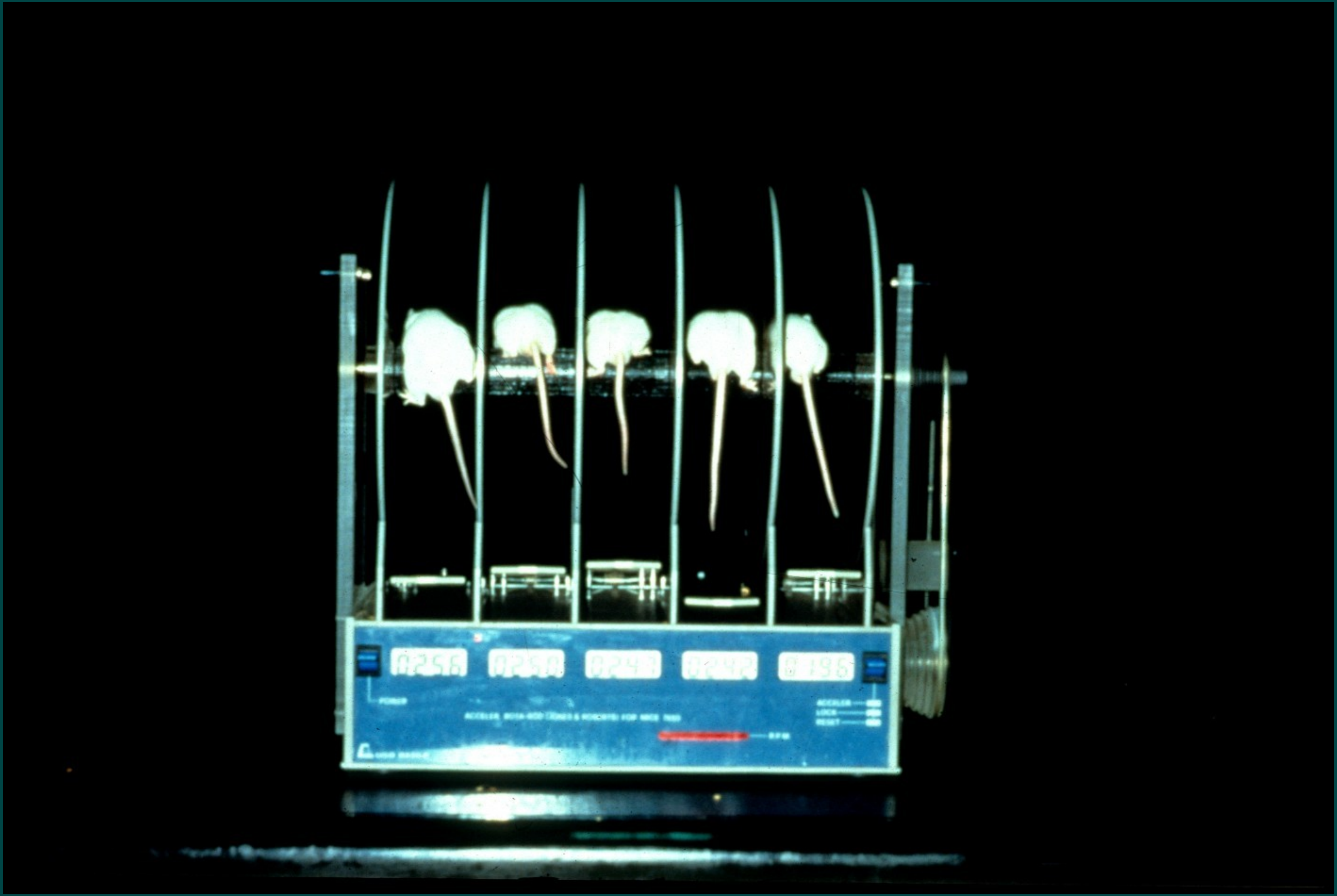
成分：主要含皂甘、黃耆多糖等成分。

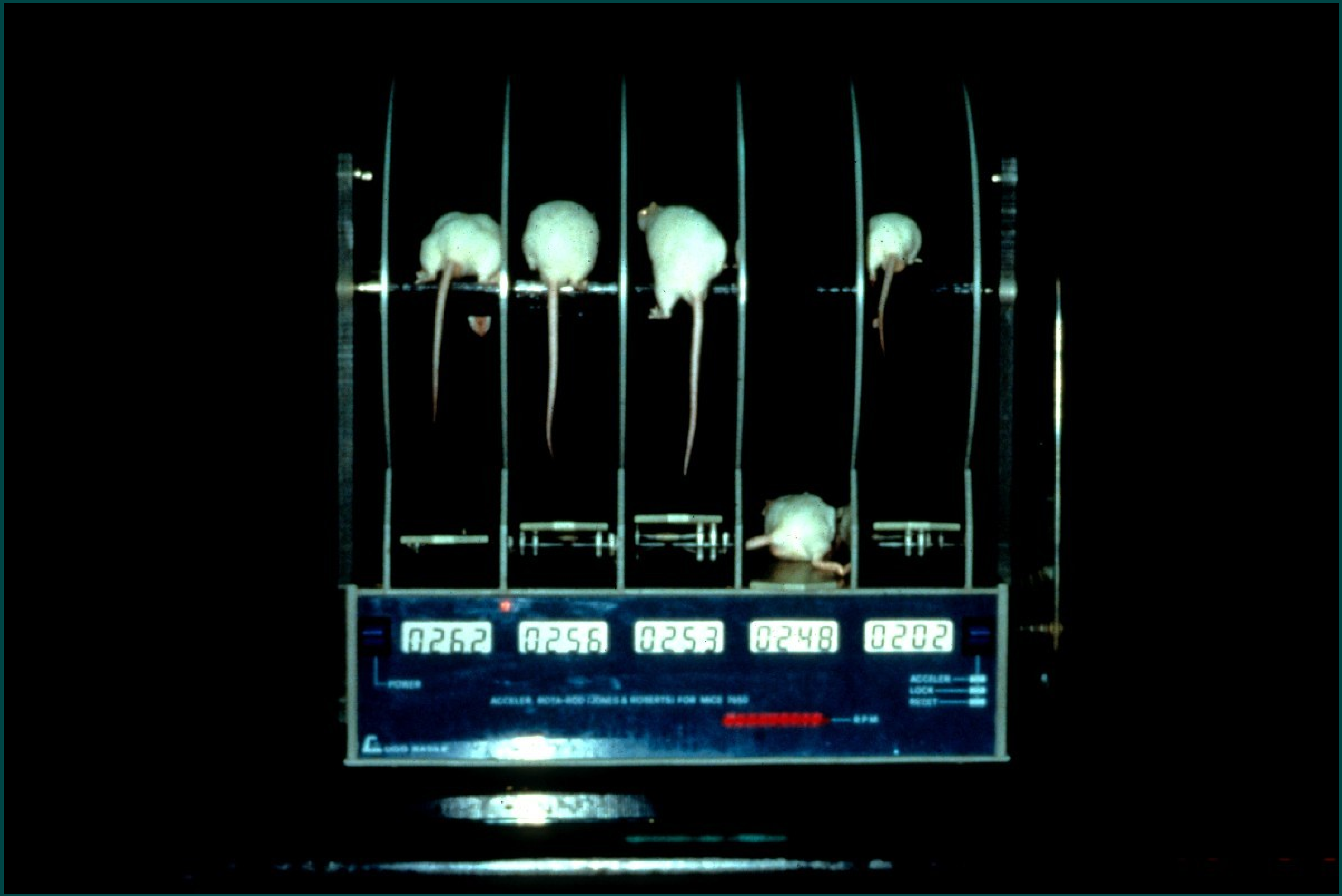
2. 多序岩黃耆：又稱晉耆、紅皮耆，為豆科植物多序岩黃耆（Hedysarum polybotrys）的乾燥根。甜度大。

功效：1. 增強免疫功能。

成分：主要含黃耆多糖、草酸鈣等成分。

註：久服易導致結石。


POWER
ACCELER
LOCK
RESET
RPM


0262
0256
0253
0248
0202
POWER
ACCELER
LOCK
RESET
RPM

幫助睡眠 薰衣草舒眠茶

- **產品成分** 薰衣草、 桂花、小麥、紅棗、桂圓、洋甘菊
- **包裝規格** 每包 5 公克、每盒 10 包
- 啜飲一杯順天本草「薰衣草舒眠茶」，可調解生理機能，幫助入睡，享受放鬆時刻，為每一個明天涵養體力天天好精神。

順天本草公司

台灣首件中藥新藥

- IND (Investigational New Drug) →NDA (New Drug Application)
- 本件新藥主成分為紅麴，屬一種米類的發酵物。是由台灣藥商委託 GMP 藥廠，研發製成紅麴膠囊製劑，經核定之適應症為：「降低高膽固醇血症、高三酸甘油脂血症」，效能為：「消食活血、健脾燥胃」。

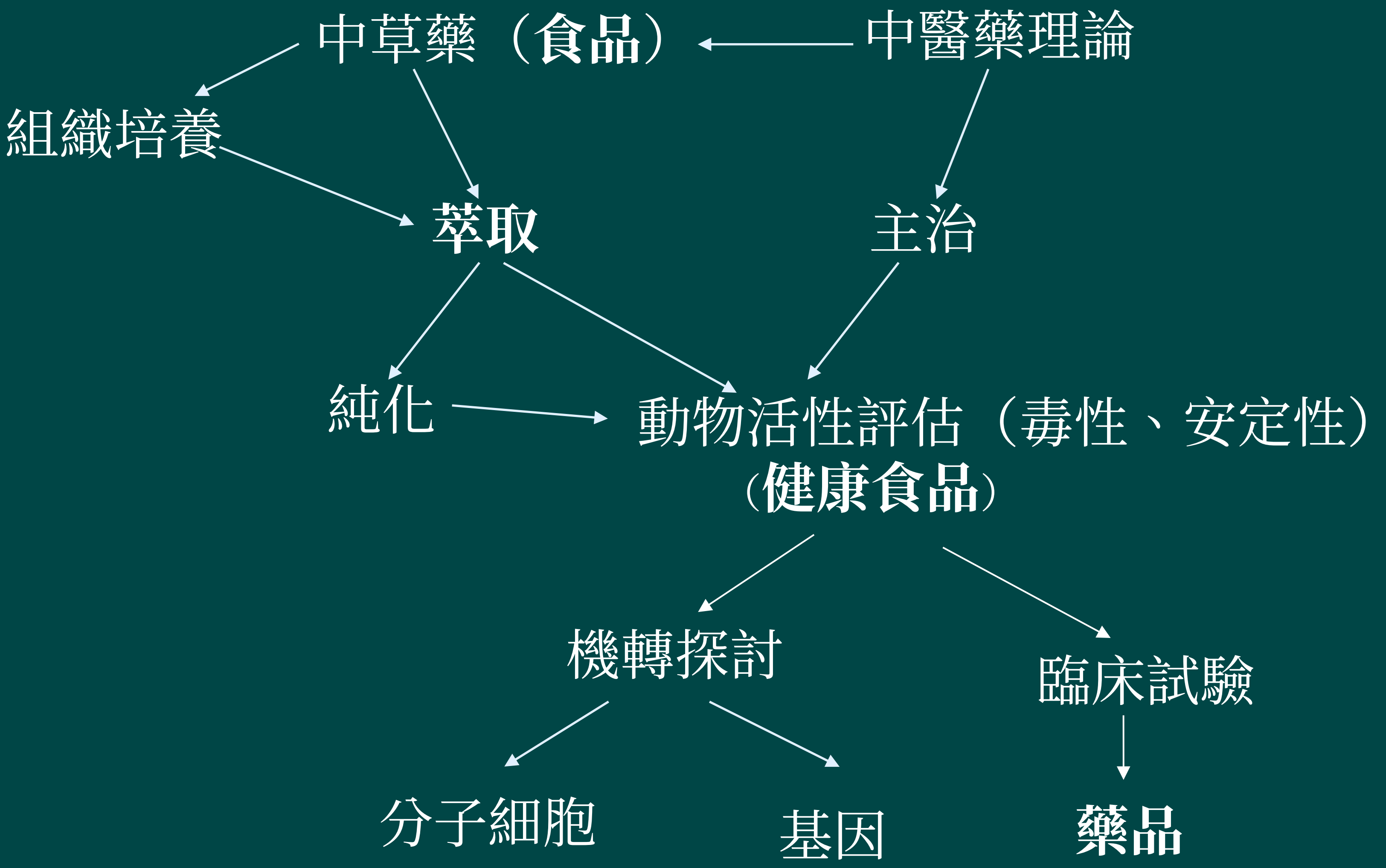
伍. 台灣中草藥未來發展趨勢

1. 中藥產業未來發展策略

（一）中草藥生產技術科學化
（二）促進中草藥產品達國際化標準
（三）藥材及飲片之品質規格化
（四）傳統方劑之加值化
（五）輔導特色藥廠之成型，開發高附加價值之產品
（六）形成區域性外銷聯盟，拓展國際市場
（七）加速中草藥新藥上市輔導
（八）完善中草藥研發環境，協助產業發展

伍. 台灣中草藥未來發展趨勢

2. 中草藥之研發方法



伍. 台灣中草藥未來發展趨勢

3. 具有研發潛力—臨床參考例

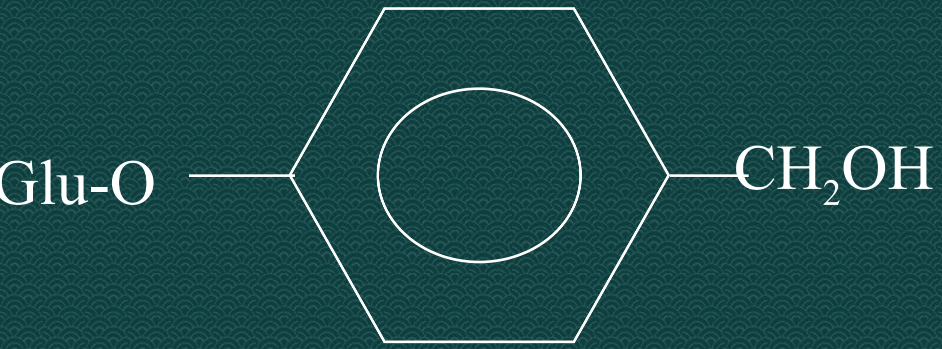
濕疹 (血熱)			
生地黃	15g	北柴胡	4g
牡丹皮	9g	條黃芩	9g
大青葉	9g	北紫草	9g
生白朮	9g	金銀花	12g
茯　苓	9g		

伍. 台灣中草藥未來發展趨勢

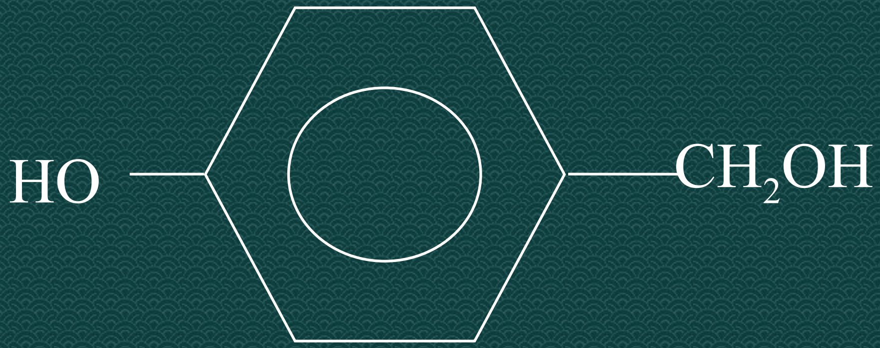
4. 具有研發潛力—基礎研究

益智中藥對藥物誘發學習障礙之作用

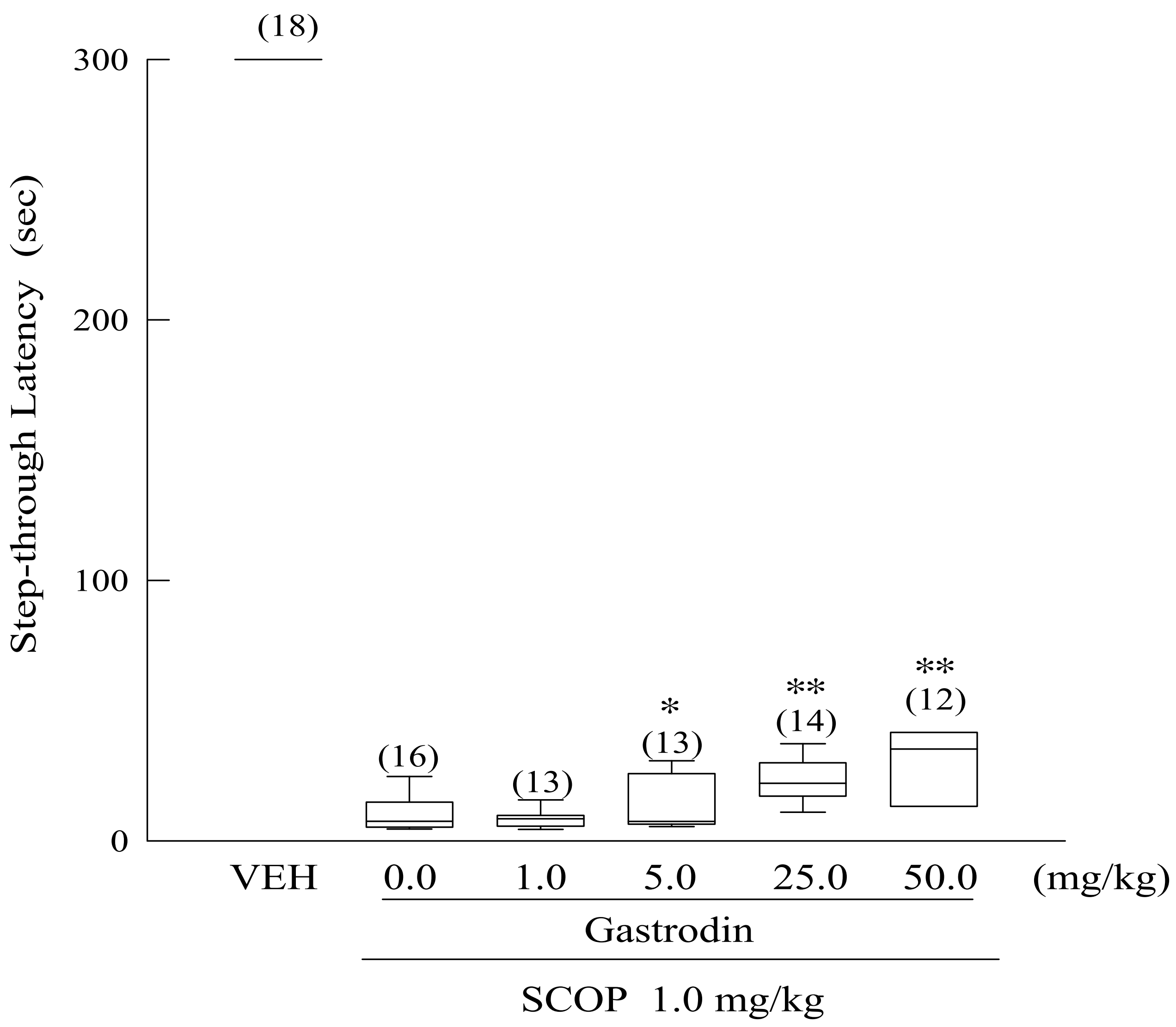
中藥名稱	植物學名	改善效果
人參	*Panax ginseng* C.A. MEY	＋＋＋
石菖蒲	*Acorus gramineus* SOLAND.	＋＋
薯蕷	*Dioscorea opposita* THUNB	—
黃連	*Coptis chinensis*	＋
三七	*Panax notoginseng* (BURK.) F.H. CHEN	＋＋
丹參	*Salvia miltiorrhiza* BGE	＋
天麻	*Gastrodia elata* BLUME	＋＋＋
何首烏	*Polygonum multiflorum* THUNB.	—
補骨脂	*Psoralea corylifolia* L.	＋



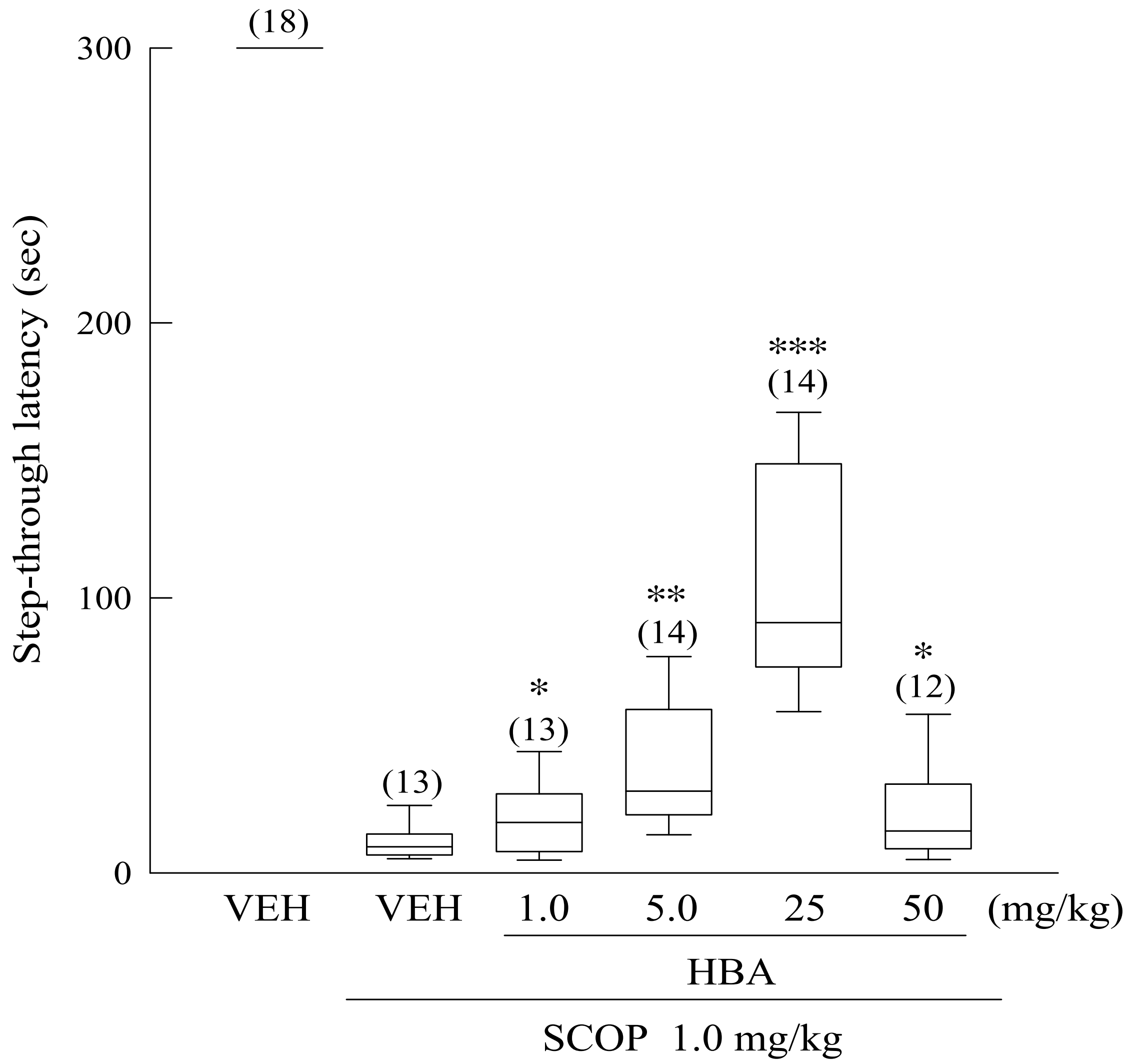
天麻苷
Gastrodin



天麻苷元
p-hydroxybenzyl alcohol

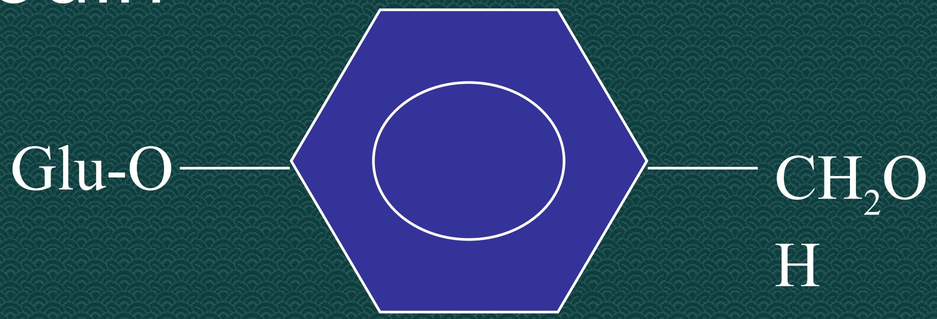


圖三、天麻苷可延長被 SCOP 縮短之明室滯留時間。

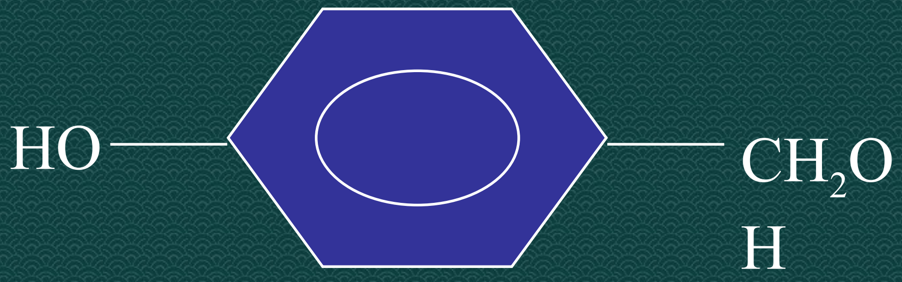


圖四、天麻苷元可延長被 SCOP 縮短之明室滯留時間。

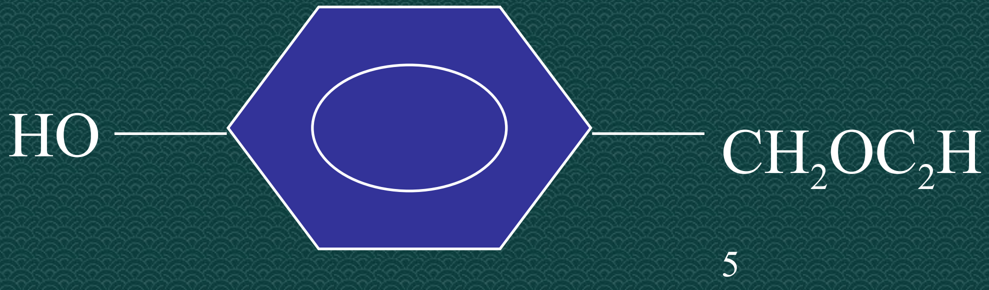
Gastrodin

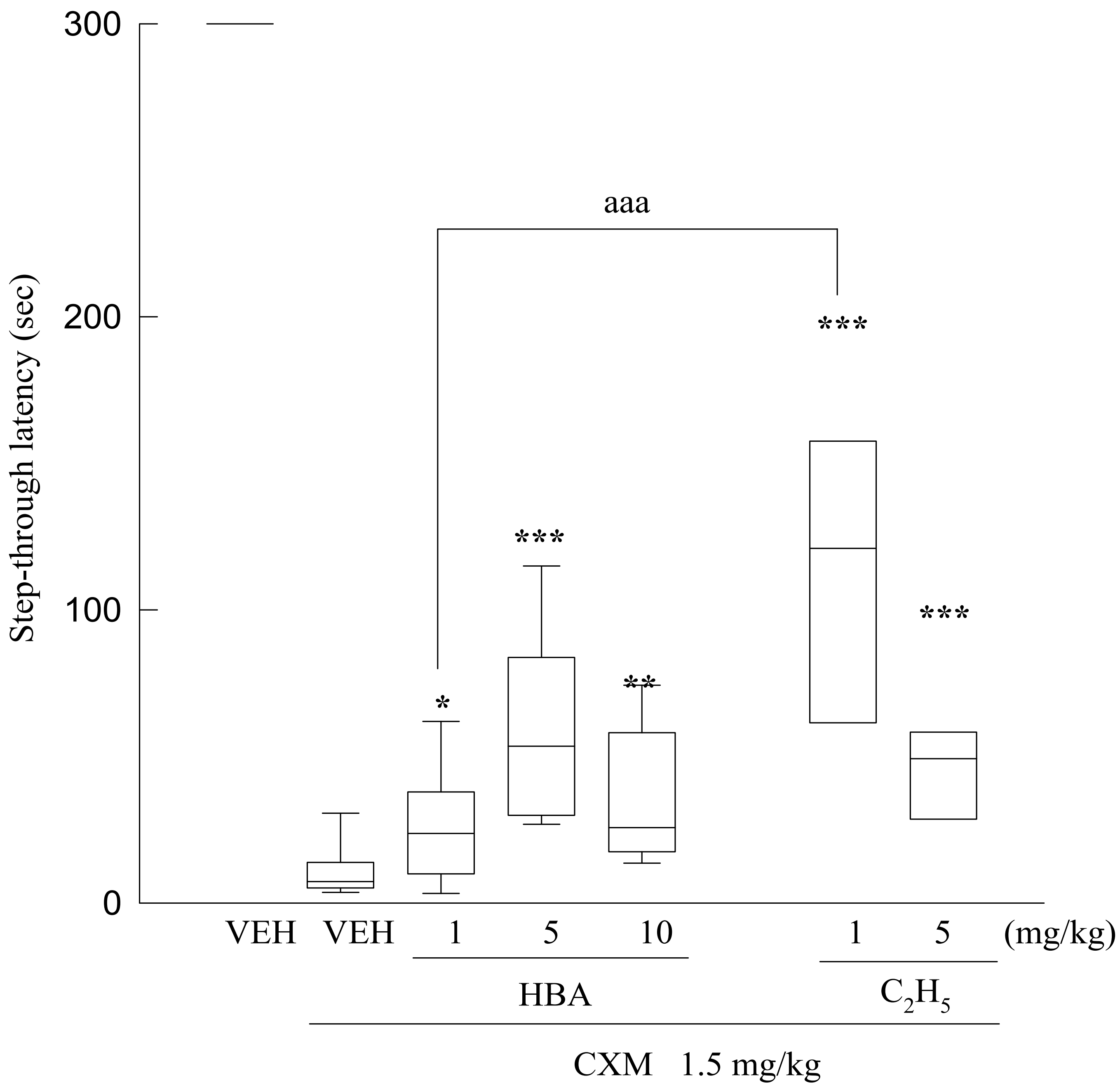


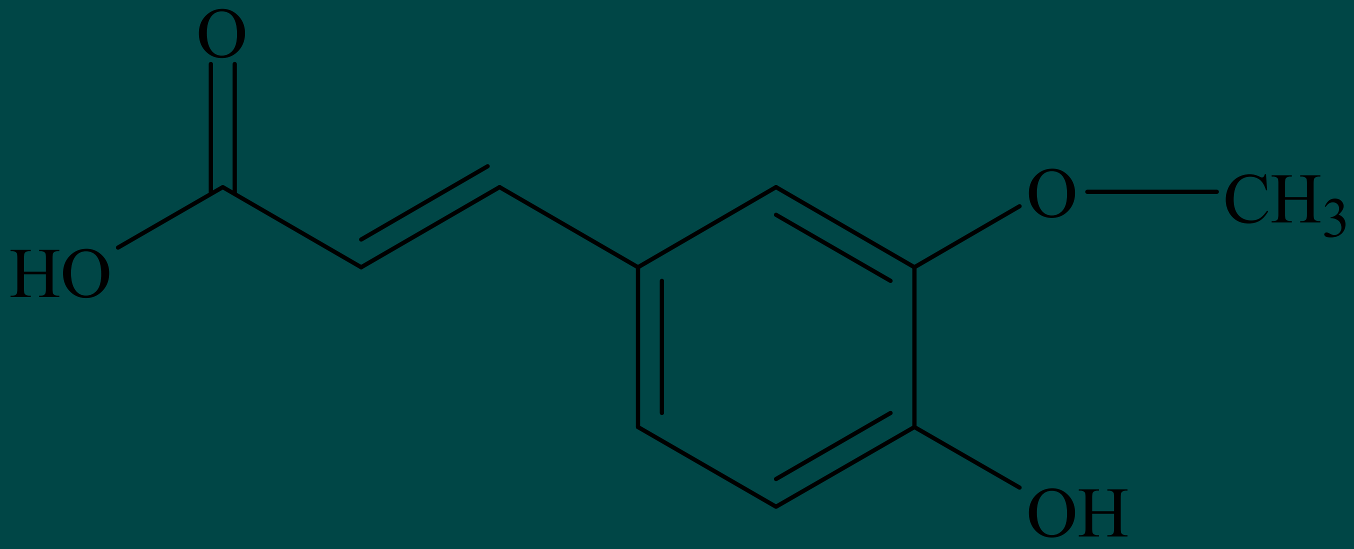
p-hydroxybenzyl alcohol



p-hydroxybenzyl ethylester

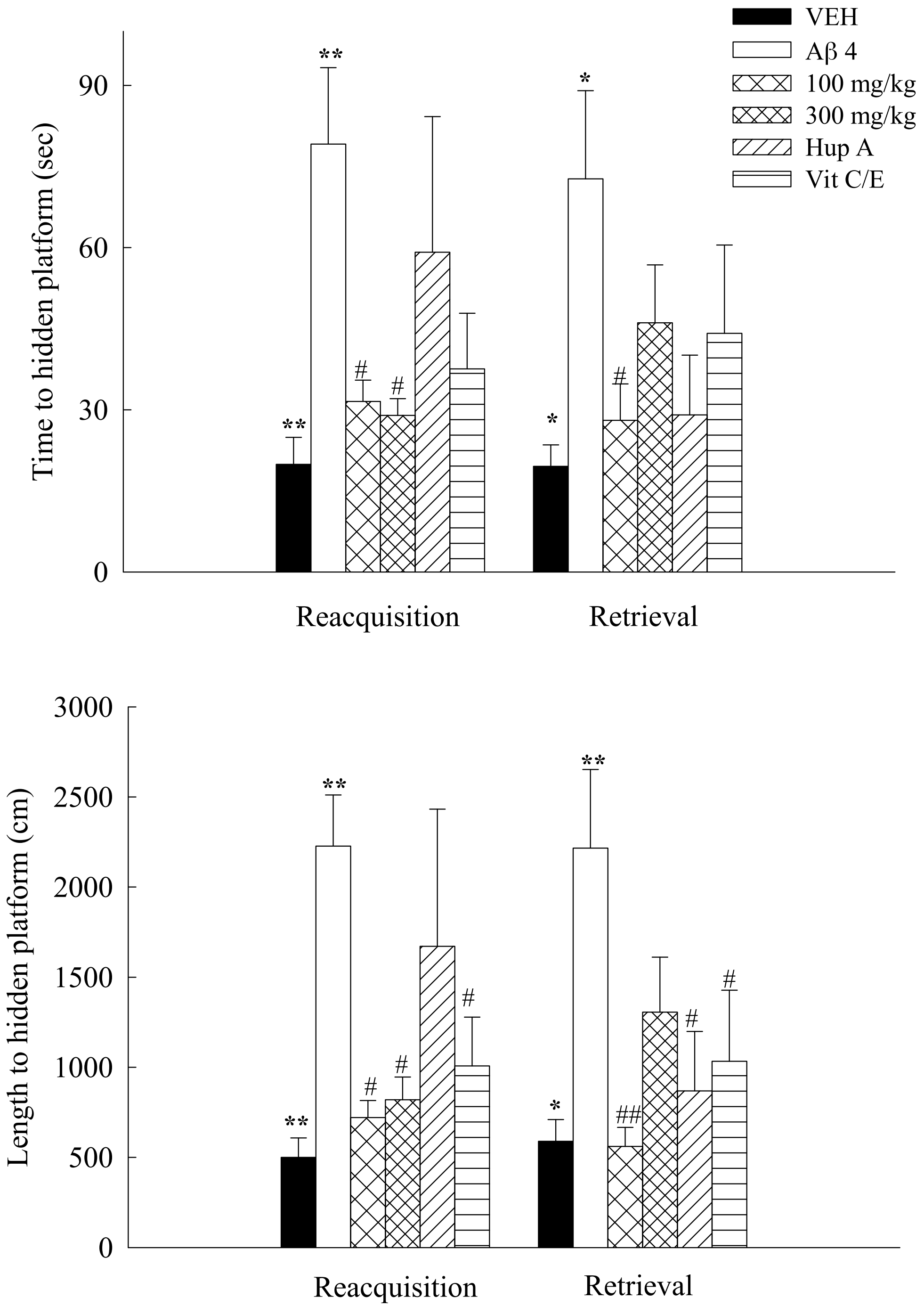



Step-through latency (sec)
300
200
100
0
aaa
***
***
*
**
***
VEH
VEH
1
5
10
1
5
(mg/kg)
HBA
C_2H_5
CXM 1.5 mg/kg



ferulic acid

圖五 阿魏酸（100 、 300 mg/kg）、石杉鹼甲（0.2 mg/kg）、 Vitamin C/E 對 amyloid β peptide-(1-40) 誘發阿茲海默症大鼠工作記憶障礙之影響



論文題目

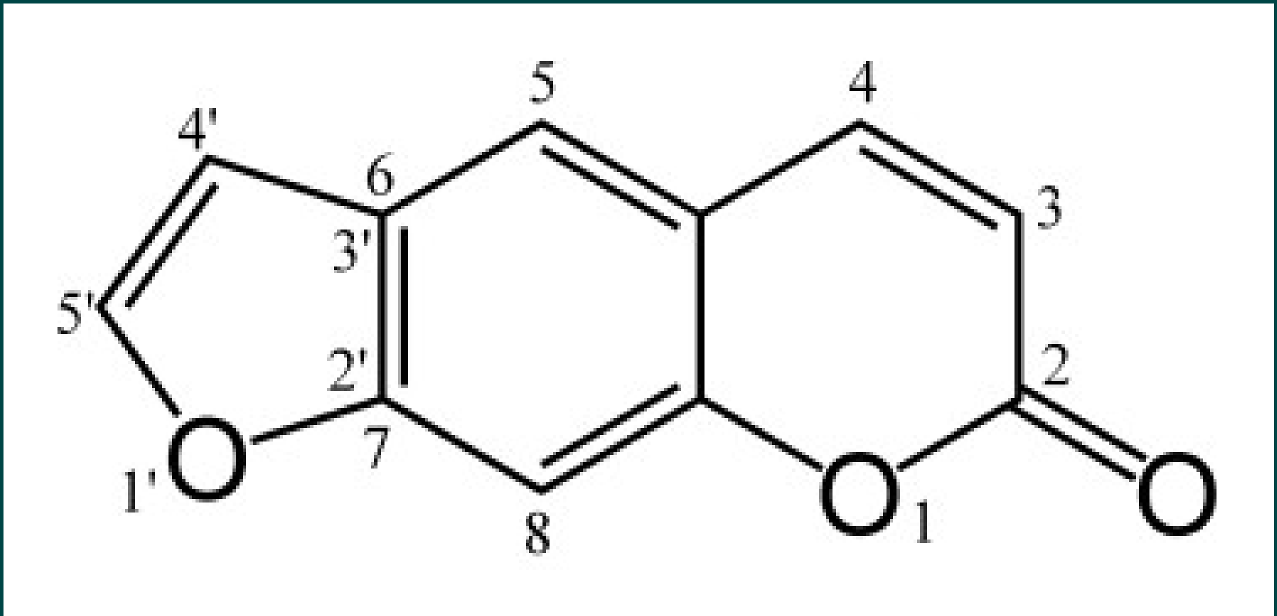
補骨脂素增強記憶之分子機制及 scopolamine 對大鼠海馬迴基因表現研究

The molecular mechanism of memory-enhancing effects of psoralen, and the differential gene expression of scopolamine in rat hippocampus

指導教授　：謝明村博士
共同指導教授　：彭文煌博士
共同指導教授　：吳啟瑞博士
研究生　：林立偉

補骨脂植物為豆科植物補骨脂 *Psoralea corylifolia* L.

Psoralen



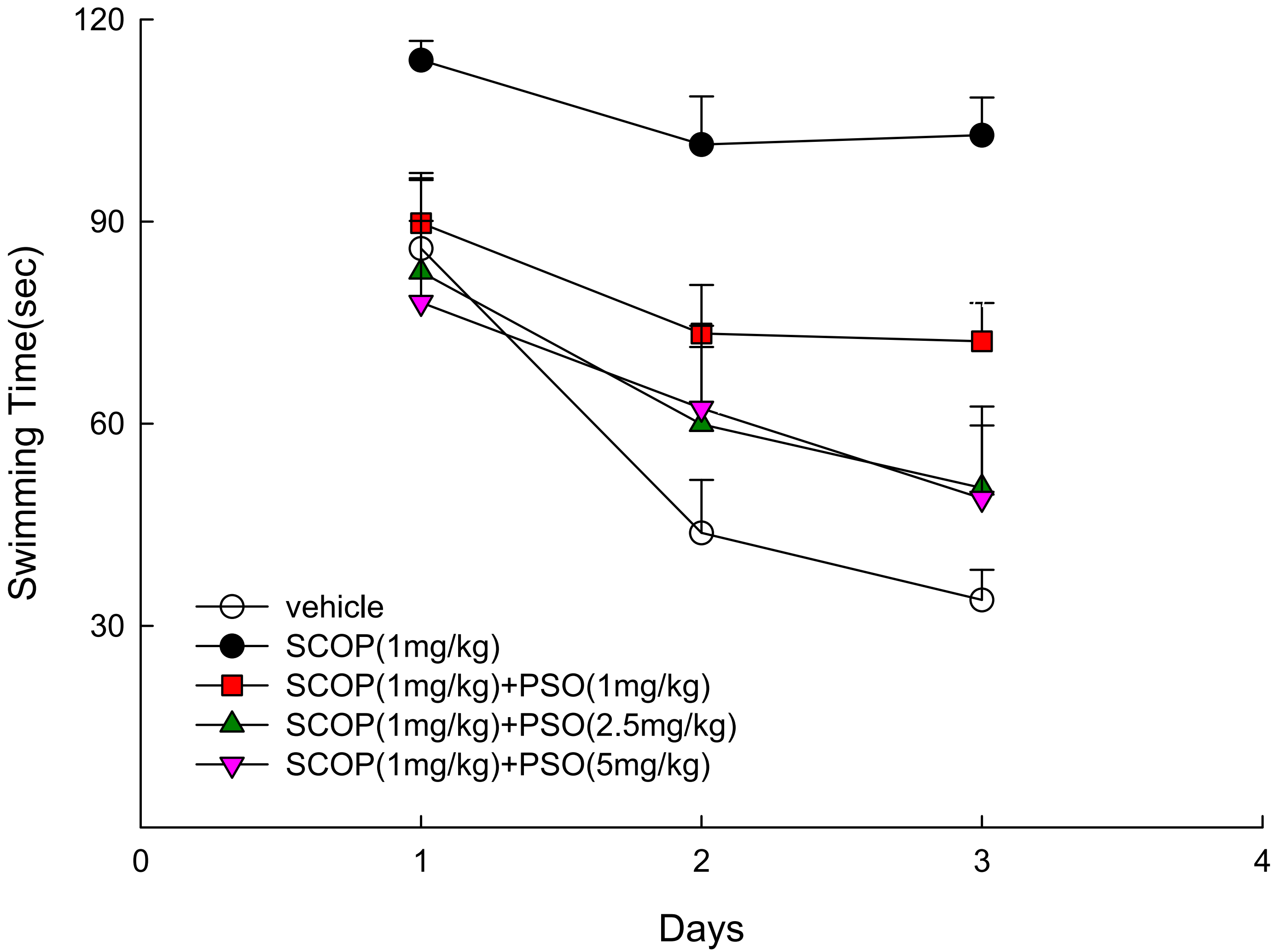
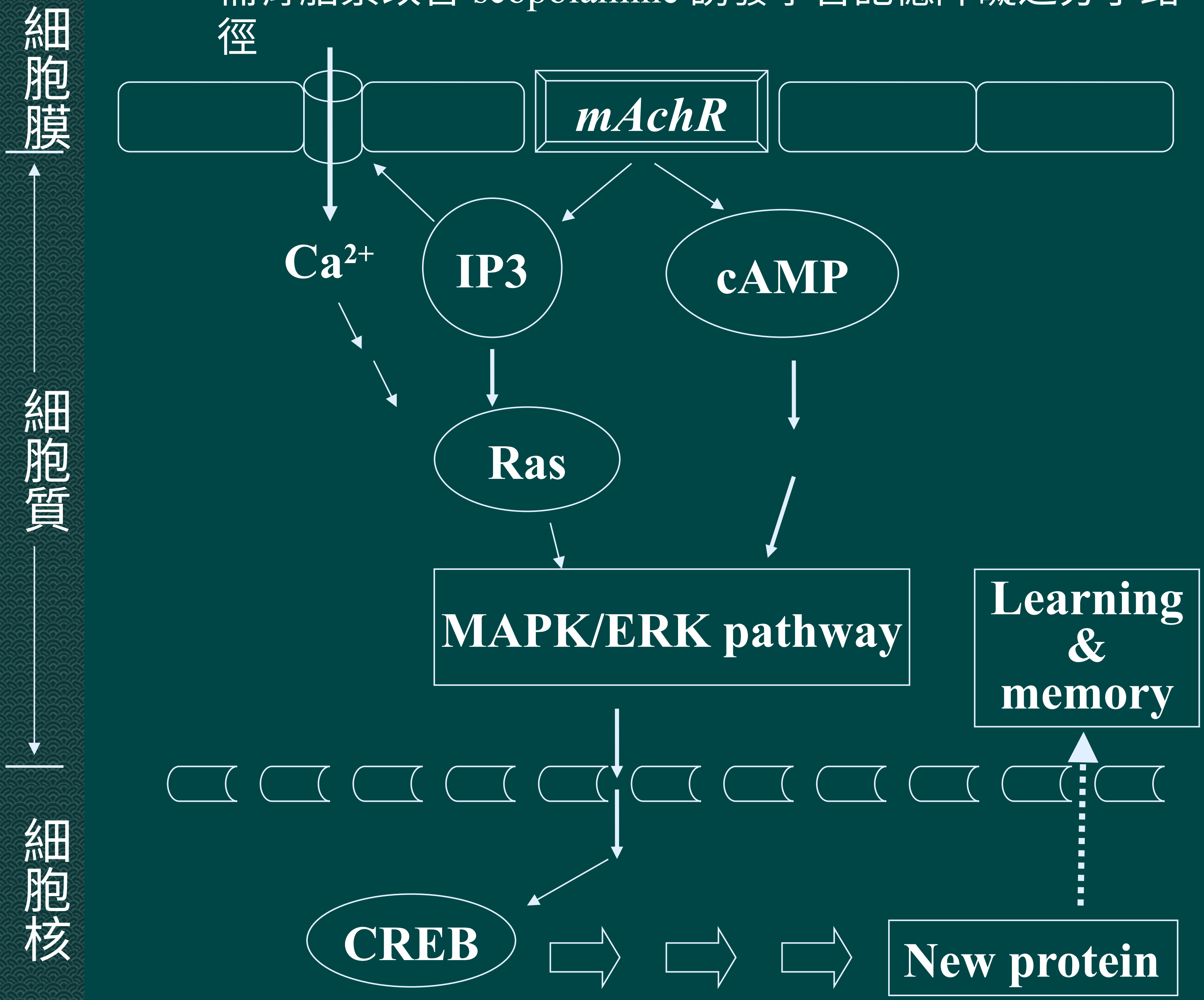


Figure 1. Effect of psoralen (PSO, 1, 2.5 and 5 mg/kg, p.o.) on the impairment of spatial performance induced by scopolamine (SCOP, 1mg /kg, i.p.) in rats. (N=12) ** p<0.01, ***p<0.001 compared with vehiclel group, # p<0.05, ###p<0.001 compared with SCOP group.

補骨脂素改善 scopolamine 誘發學習記憶障礙之分子路徑



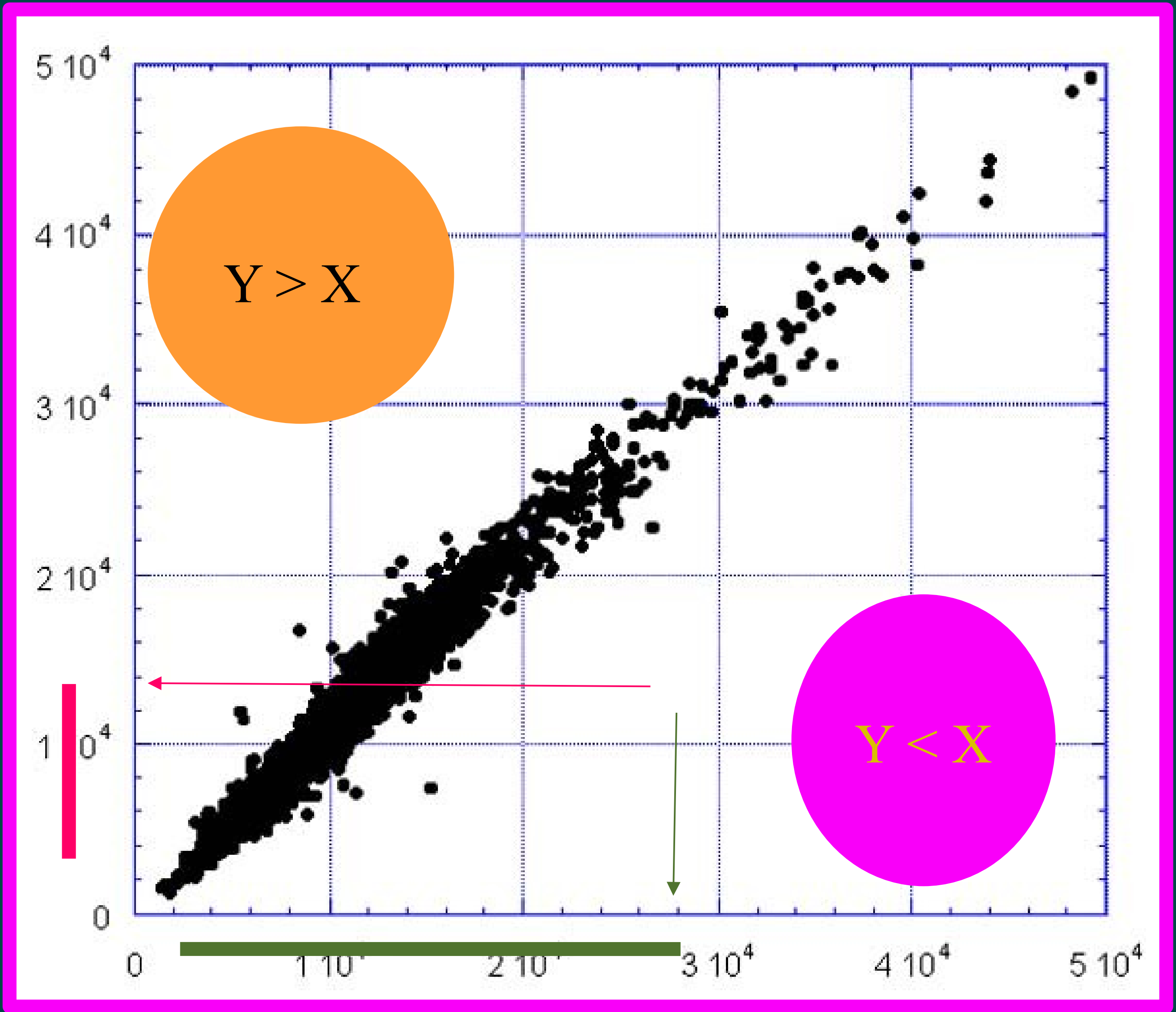
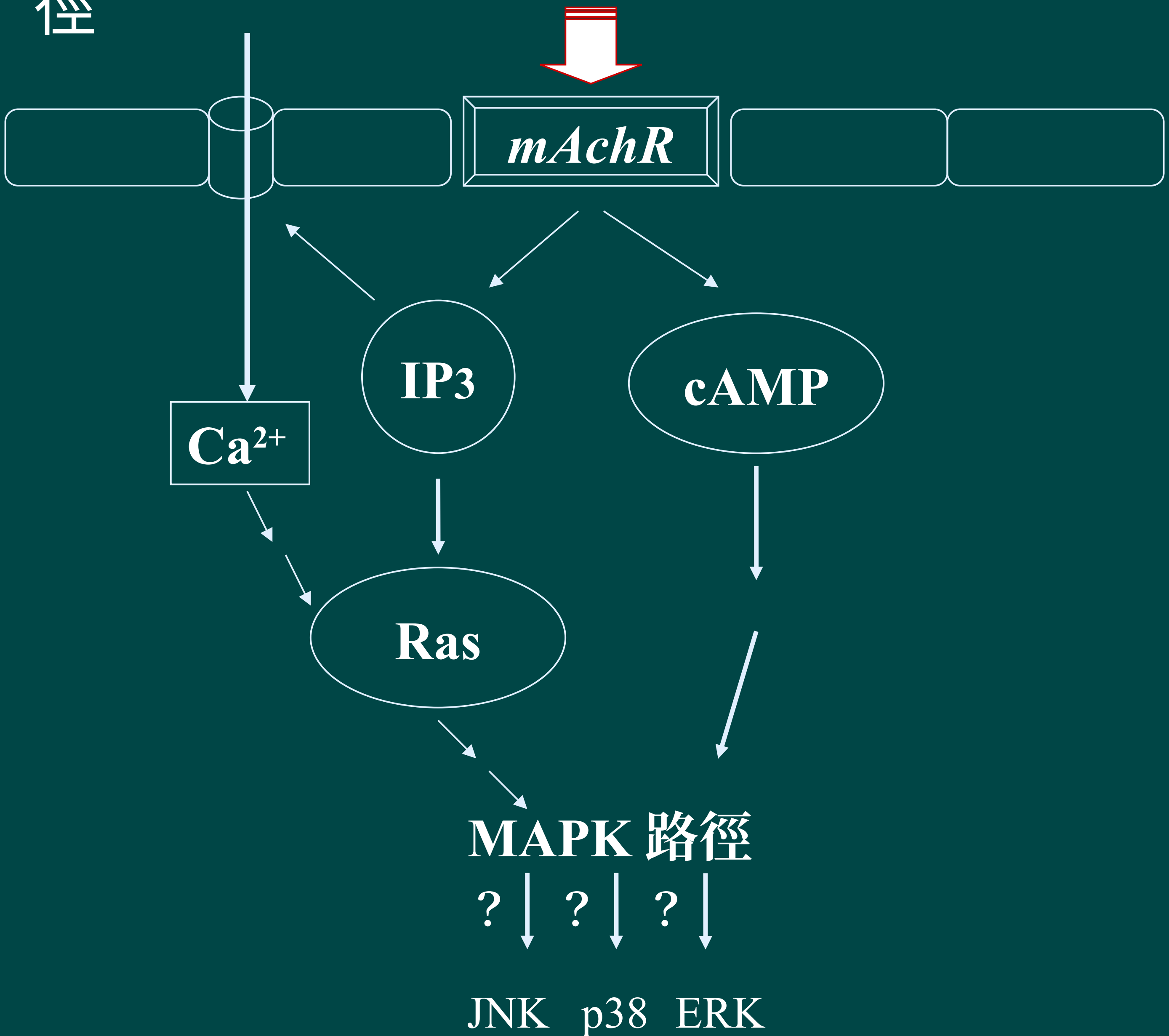


Figure 4. Scatter plot of microarray dataset. Gene expression signal of **SCOP-treated** rat hippocampus (Y-axis) was plotted against counterpart signal of **control** group (X-axis).

	Gene Name
	Alzheimer's disease
1	microtubule-associated protein tau (↓)
2	presenilin 2 (Alzheimer disease 4) (↓)
3	ATP-binding cassette, sub-family G, member 1 (Abcg1) (↑)
4	amyloid precursor-like protein 2 (↑)
5	amyloid beta (A4) precursor protein-binding, family A, member 1 (X11) (↑)
	Muscarinic receptor
6	protein kinase, interferon-inducible double-stranded RNA dependent (↓)
7	arginase type II (↓)
8	**cAMP-regulated guanine nucleotide exchange factor I (cAMP-GEFI)** (↓)
9	ATP-binding cassette, sub-family B (MDR/TAP), member 1 (↓)
10	**calcium channel, voltage-dependent, L type, alpha1D subunit** (↑)
11	cytochrome c oxidase subunit Vb (↑)
12	endothelial differentiation sphingolipid G-protein-coupled receptor 1 (↑)
13	**ras-related GTP-binding protein ragA** (↑)
14	**MAP-kinase activating death domain** (↑)
15	programmed cell death 4 (↑)
16	testis-specific heat shock protein-related gene hst70 (↑)
17	glutamine synthetase (↑)
18	**inositol 1,4,5-triphosphate receptor** (↑)
19	protein tyrosine phosphatase, non-receptor type substrate 1 (↑)
20	eukaryotic translation initiation factor 2, subunit 1 (↑)
	Other
21	coagulation factor C homolog (Limulus polyphemus) (↓)
22	phosphoglycerate mutase 1 (↓)
23	Burkitt lymphoma receptor 1 (↓)
24	glypican 3 (↓)
25	epidermal growth factor receptor (↓)
26	coronin, actin binding protein 1B (↑)
27	secretory carrier membrane protein 2 (↑)
28	deiodinase, iodothyronine, type II (↑)

- 由本研究得知 scopolamine 誘發大鼠海馬迴與 Muscarinic receptor signal transduction 相關的基因有
  - IP3 receptor
  - Ca^{2+} channel
  - cAMP
  - Ras family
  - MAP kinase

經由 scopolamine 誘發之分子訊息傳遞路徑



MAPK family

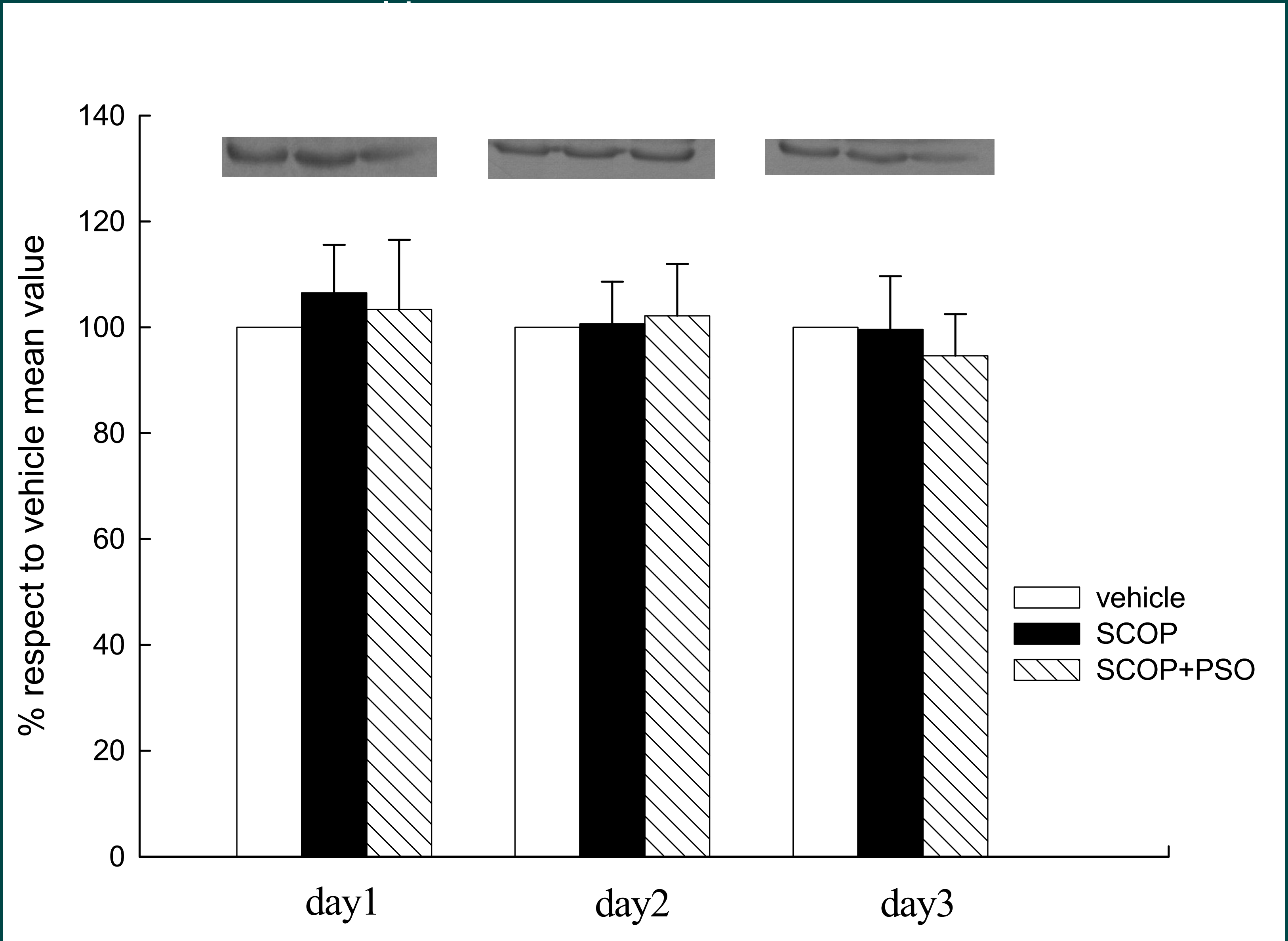
1. JNK pathway
   - 在大鼠海馬迴中給予 JNK 的抑制劑，會阻斷記憶的形成 (Berman, J Neurosci, 1998)

2. p38 kinase
   - 在動物學習反應試驗中， p38 會活化並直接或間接轉錄而形成記憶 (Zhen, J Neurosci, 2001)

3. ERK
   - 活化 ERK 訊息傳遞路徑可以促使記憶形成 (Gutkind, J Biol Chem, 1998)

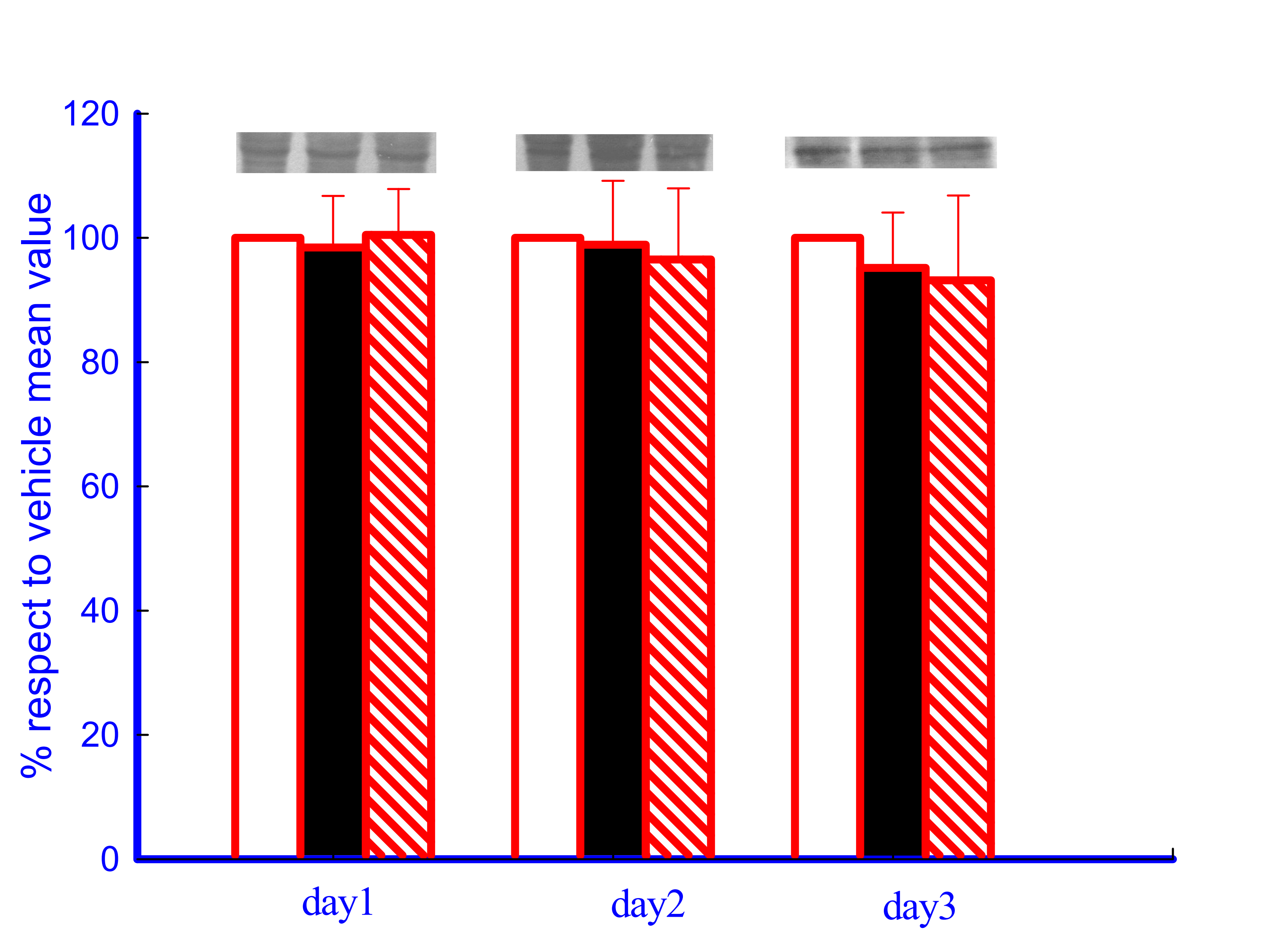
補骨脂素改善 scopolamine 誘發大鼠水迷宮學習操作障礙與海馬迴 JNK 蛋白質活性之關係

海馬迴 JNK 蛋白質活


% respect to vehicle mean value
140
120
100
80
60
40
20
0
day1
day2
day3
vehicle
SCOP
SCOP+PSO

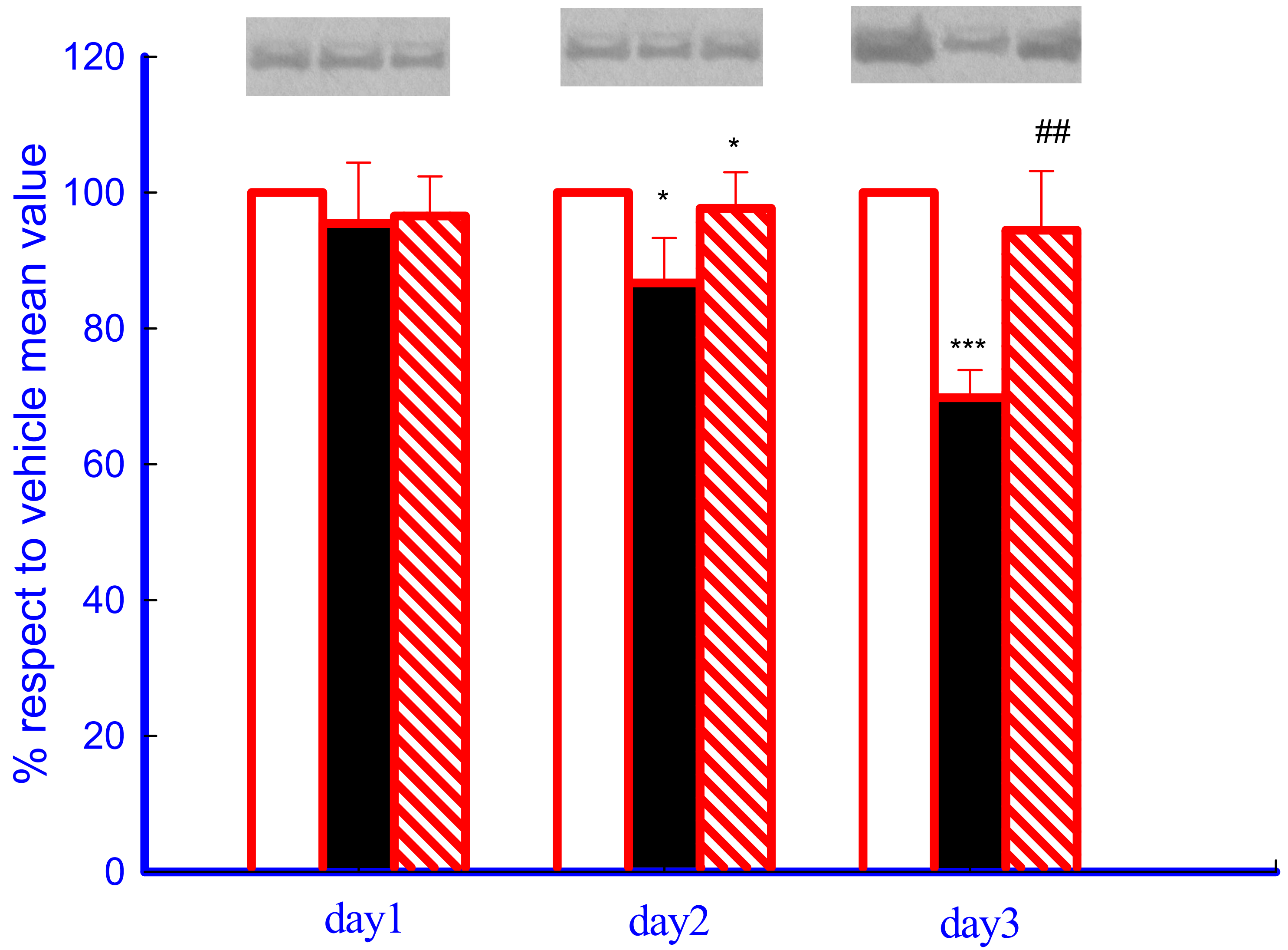
補骨脂素改善 scopolamine 誘發大鼠水迷宮學習操作障礙與海馬迴 p38 蛋白質活性之關係

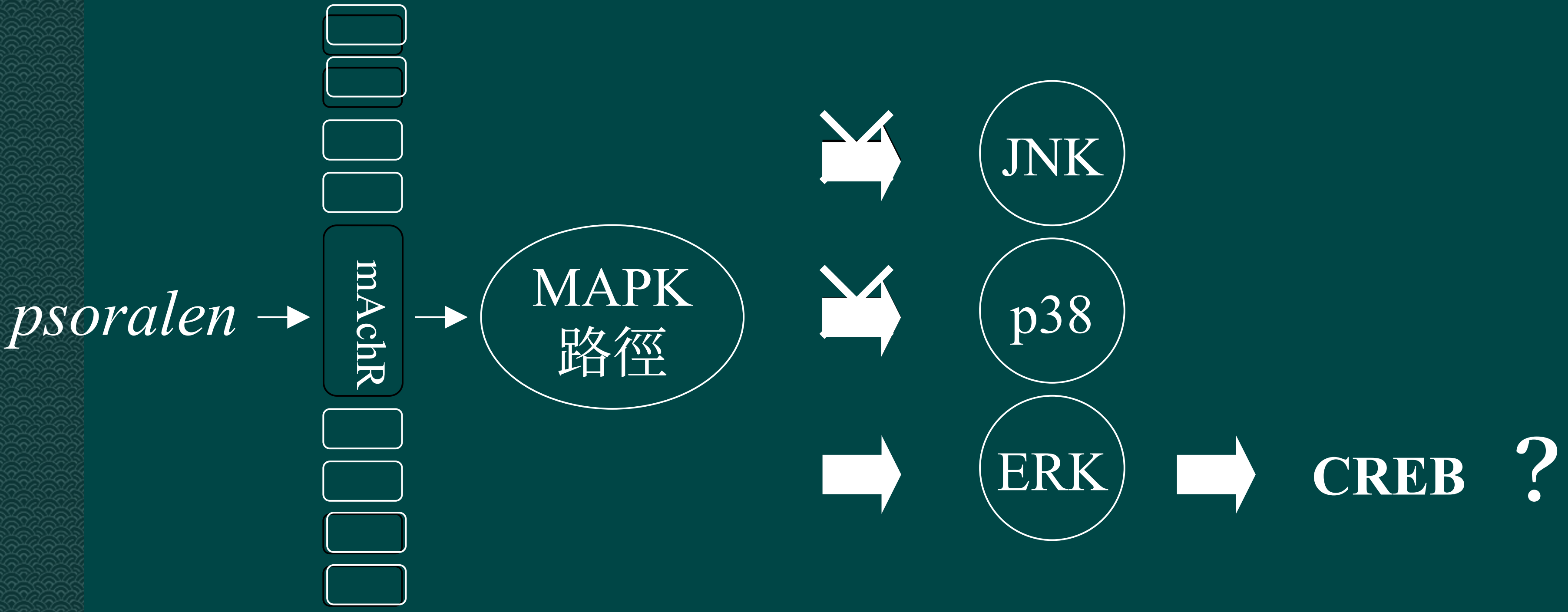
海馬迴 p38 蛋白質活性



補骨脂素改善 scopolamine 誘發大鼠水迷宮學習操作障礙與海馬迴 ERK 蛋白質活性之關係

海馬迴 ERK 蛋白質活性




psoralen
mAchR
MAPK
路徑
JNK
p38
ERK
CREB
？

細胞質內 ERK 與細胞核內 CREB 之分子機制

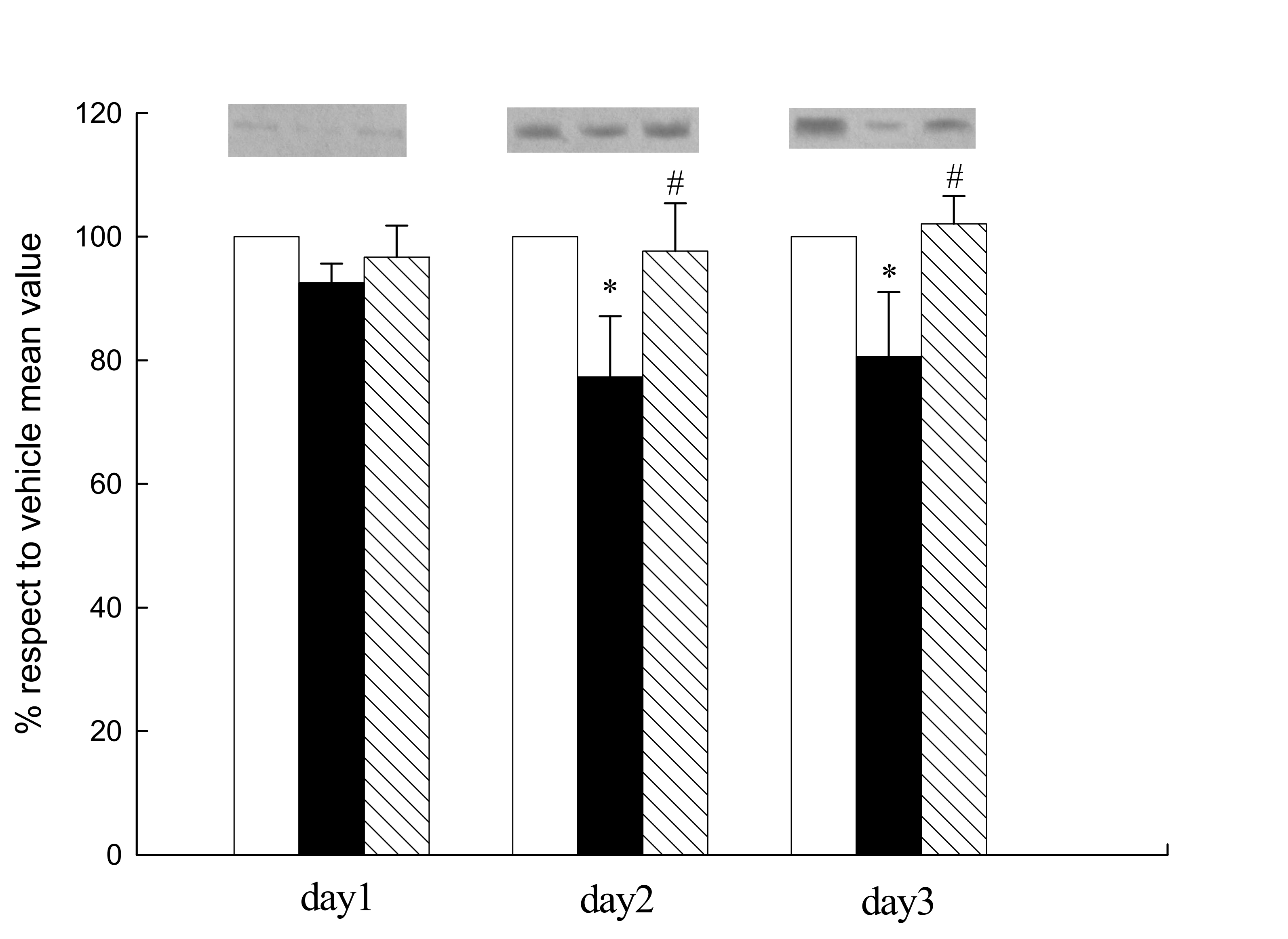
- MAPK/ERK 路徑
  - 在學習記憶的神經可塑性上是一個重要因子

    (An important contributor to synaptic plasticity that underlies learning and memory)
  - 在記憶的形成過程 ERK 會被 MAPK/ERK kinase 活化，再經由 CREB 而產生記憶

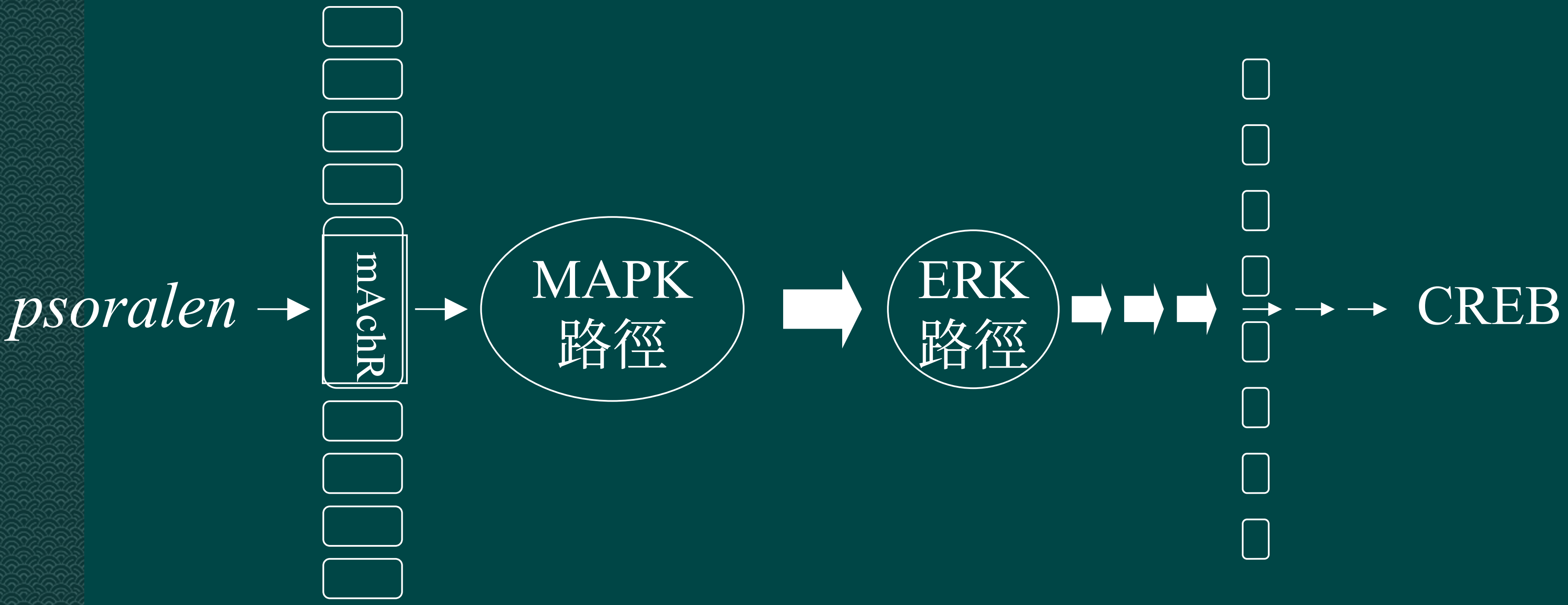
    (ERK activation by the MAPK/ERK kinase leading to cyclic-AMP response element binding protein (CREB) is implicated in the formation of memory)

(Zhang et al, Neuroscience, 2003)

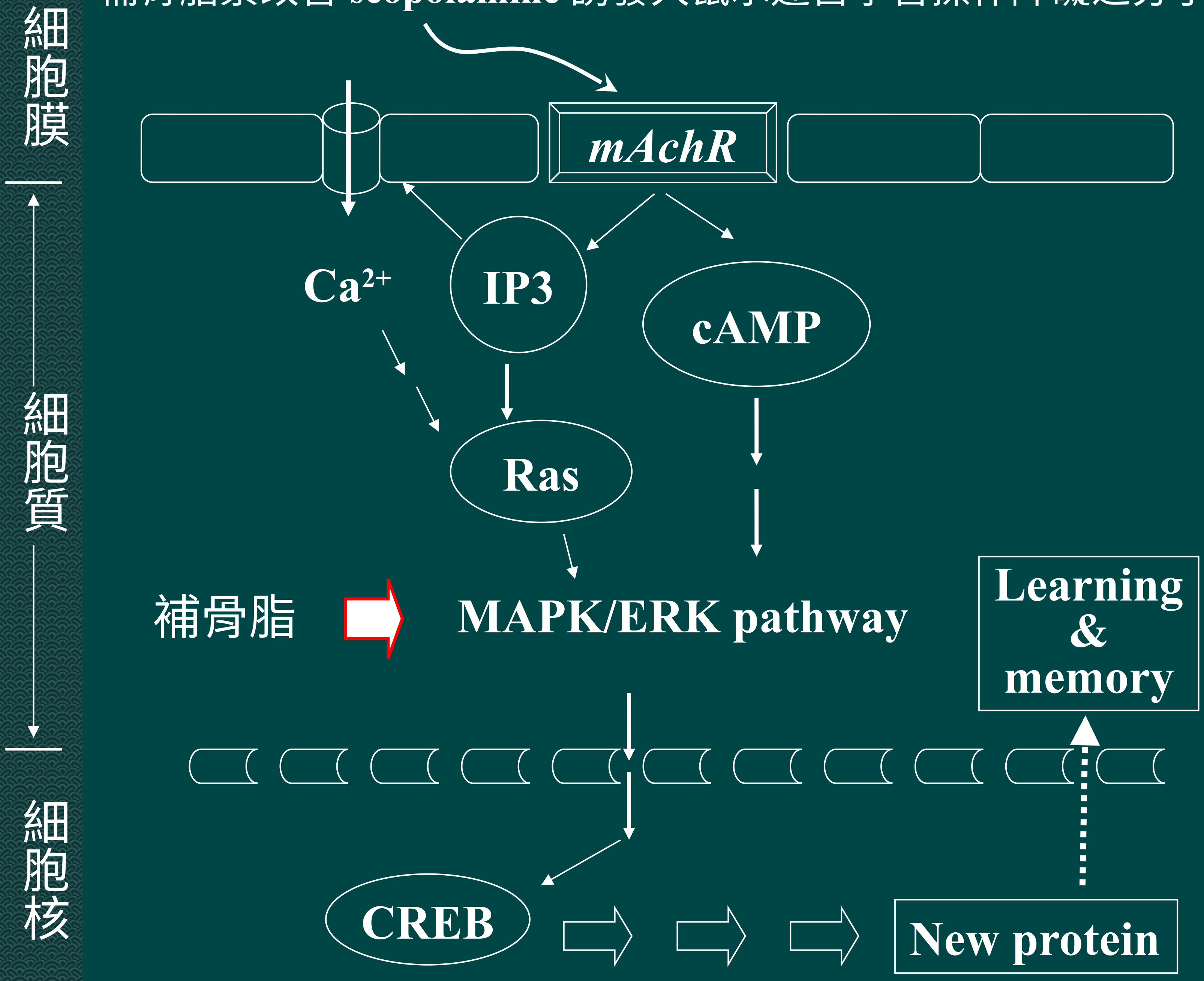
海馬迴 CREB 蛋白質活



補骨脂素改善 scopolamine 誘發大鼠水迷宮學習操作障礙之分子機制



補骨脂素改善 scopolamine 誘發大鼠水迷宮學習操作障礙之分子細胞層次為



陸.生技新藥產業發展條例

- 生技新藥產業發展條例 (2007 年立法院通過)
- 落實學術界以生物科技對中草藥之研發成果，移轉給產業界應用，成為帶動經濟轉型的主力產業。

結語

- 從生物科技談中草藥之研發與應用前景
  ↓
- 大陸（原料藥材、基原鑑定規格化）
  ↓
- 香港（品質管制、指標成分標準化）
  ↓
- 台灣（產品製造、生產技術科學化）
  ↓
- 國際市場

老子 長生章第五十九

- 治人事天莫若嗇
- 養生長年貴在嗇

菜根譚 明．洪自誠

· 路要讓一步
味須減三分
· 心善而子孫盛
根固而枝葉榮

不要第一個使用新藥

不要最後一個放棄舊藥